



HAL
open science

Accès au marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : état des lieux réglementaire en 2019

Quentin Bugnet

► **To cite this version:**

Quentin Bugnet. Accès au marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : état des lieux réglementaire en 2019. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02370692

HAL Id: dumas-02370692

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02370692>

Submitted on 19 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le

27 Septembre 2019

Par

Quentin BUGNET

Accès au marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : état des lieux réglementaire en 2019

Directeur de thèse : **Madame Magali Vivier**

Jury :

Président : **Monsieur David Balayssac**, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier-Pharm.D, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Madame Magali Vivier**, Maître de Conférences des Universités, Ph. D - Pharm.D, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Madame Ketty Kichenin, Manager Affaires Réglementaires, Ph. D

Remerciement

La réalisation de cette thèse, véritable aboutissement de mon cursus de pharmacie, a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

En premier lieu, je souhaite remercier chaleureusement mon directeur de thèse Monsieur David Balayssac, pour son intérêt et son soutien durant la rédaction de ma thèse.

Je voudrais aussi exprimer ma reconnaissance envers Madame Ketty Kichenin et Madame Magali Vivier mes encadrantes pour leurs précieux conseils, leur confiance, disponibilité et relectures tout au long de l'écriture de cette thèse.

J'en profite également pour témoigner toute mon affection à mes amis des années lycée et de la fac, pour ces soirées mémorables, ces expéditions plus ou moins sportive et plus généralement tous ces bons moments et souvenirs qui resteront gravés pour longtemps encore.

Enfin pour leur soutien sans faille, je voudrais adresser un grand merci à ma famille et plus encore à ma sœur Mathilde et ma grand-mère Nona.

Sommaire

Remerciement	3
Table des abréviations et acronymes	7
Liste des figures	9
Liste des tableaux	10
Introduction.....	11
1 Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	14
1.1 Définitions et historique réglementaire en France et en Europe	14
1.2 Vue d'ensemble, nomenclature internationale et classification	15
1.2.1 Vue d'ensemble : une classe très diversifiée	15
1.2.2 La Global Medical Device Nomenclature	16
1.2.3 La nomenclature CND.....	17
1.2.4 Classification	18
1.2.5 Le numérique et les DMIV	18
1.2.6 Au-delà de la cyber sécurité, la protection des données	21
1.3 Le marché des DMDIV dans le monde	23
1.3.1 Généralités, état des lieux mondial et perspectives	23
1.3.2 Le marché du DIV en Europe	25
1.3.3 En France – Rapport du SIDIV.....	26
1.4 Focus sur le secteur du DIV en France	31
1.4.1 Les mutations induites par l'évolution de notre système de santé	31
1.5 Prescription et remboursement en France	33
1.5.1 Le cas des actes remboursés	33
1.5.2 Le cas des actes hors nomenclature et des actes innovants.....	35
2 Procédure d'accès au marché des DMDIV en Europe : Le marquage CE – Selon la Directive 98/79/CE.....	37
2.1 Historique et fondamentaux de la directive	37
2.1.1 La nouvelle approche	37
2.1.2 L'approche Globale.....	38
2.2 Le marquage CE	39
2.3 Structure et points clés de la directive.....	40
2.3.1 Tenue des exigences essentielles	41
2.3.2 Classification des DMDIV selon la directive.....	42
2.4 Le marquage CE comme preuve de conformité et de sécurité.....	43

2.4.1	Les acteurs du marquage	45
2.4.2	Le Dossier Technique comme preuve de la conformité.....	47
2.5	Conclusion – Réflexion	48
3	Un nouveau cadre réglementaire pour les DMDIV en Europe : les apports du Règlement CE 2017/746	50
3.1	Vue d’ensemble : historique, enjeux et grandes lignes	50
3.1.1	Origine	50
3.1.2	Grandes mesures.....	50
3.1.3	Entrée en vigueur – dates clés	51
3.2	Les nouveautés.....	52
3.2.1	Définitions même du DMDIV.....	52
3.2.2	Concernant la documentation technique	52
3.2.3	Une classification remaniée	53
3.2.4	Notion de personne chargée de veiller au respect de la réglementation.....	56
3.2.5	Une implication accrue des Organismes Notifiés (ON) dans l’évaluation de la conformité.....	57
3.2.6	Le renouveau d’Eudamed - La banque de données européenne sur les dispositifs médicaux ⁶¹	
3.2.7	L’identification unique des dispositifs (UDI).....	66
3.2.8	Les laboratoires de référence de l’Union européenne	68
3.2.9	De nouveaux requis concernant l’évaluation clinique	69
3.3	Évaluation de la conformité et maintien de cette dernière.....	71
3.3.1	Le cas des DMDIV de classe A.....	71
3.3.2	Le cas des DMDIV de classe B.....	71
3.3.3	Le cas des DMDIV de classe C.....	71
3.3.4	Le cas des DMDIV de classe D	72
3.4	Bilan des parties 2 et 3	74
4	Accès au marché des DMDIV aux Etats-Unis.....	76
4.1	La notion de DMDIV aux Etats-Unis	76
4.2	La notion d’accessoire	76
4.3	Le cadre réglementaire	76
4.3.1	La FDA – une agence aux champs de compétences étendues.....	78
4.3.2	Classification.....	79
4.3.3	Identification des dispositifs : L’UDI aux Etats Unis	83
4.4	Accès au marché.....	85
4.4.1	Prérequis pour vendre sur le territoire américain : l’agent correspondant (US agent)	85
4.4.2	Les grandes procédures pour accéder au marché américain.....	85

4.4.3	Interagir avec la FDA: Le DICE une alternative en cas de dilemme relativement simple	99
4.4.4	Interagir avec la FDA : Le Q submission program.....	99
4.4.5	Evaluation des 510 (k) par un organisme tiers : le third party review program	101
4.4.6	La procédure CLIA : une particularité américaine pour les DMDIV.....	103
5	Réflexion et mise en perspective des systèmes régulateurs américain et européen.....	105
5.1	Architecture des systèmes régulateurs.....	105
5.2	Accès au marché.....	105
5.3	Requis post commercialisation et reports des évènements indésirables.....	106
	Conclusion	108
	Sources	110

Table des abréviations et des acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence National Sécurité Médicament
ARON	Autorité Responsable des Organisme notifié
ASG	[Test d']Auto Surveillance Glycémique
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CDRH	<i>Center for Device and Radiological Health</i> , division de la FDA en charge de la régulation des DM
CEE	Communauté Economique Européenne
CLSI	Clinical Laboratory Standard Institute
DCC	Document Control Center
DHSS	Department of Health and Social Security, équivalent du minister de la santé en Angleterre
DIV	Diagnostic <i>In Vitro</i>
DM	Dispositif Medical
DMDIV	Dispositif de Diagnostic In Vitro
DMIA	Dispositif Medical Implantable Actif
EUDAMED	EUropean DATabase for MEdical Device
FDA	Food and Drug Administration
GHTF	Global Harmonization Task force - ancien nom de l'IMDRF
GMDN	Global Medical Device Nomenclature
GUDID	Global UDI DAtase : base américaine qui centraliser les informations concernant les UDI des produits vendus sur le marché américain
IMDRF	International Medical Device Regulation Forum
IRB	Investigational Review Board, équivalent des comités d'éthiques aux Etats Unis
LIMS, SIL	Laboratory Information Management System ou Système Informatique du Laboratoire
MDR, RDM	Référence au règlement CE 2017/745 concernant les DM
MW	Middle Ware
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médical
ON	Organisme Notifié
PMA	Pre Market Approval
POCT	Point Of Care Test
PRCC	Personne Responsable de la Conformité Règlementaire
QSR	Quality System Regulation

RDIV, IVDR	Référence au règlement CE 2017/746 concernant les DMDIV
RGPD	Règlement général sur la protection des données
RIHN	Référence des actes innovants hors nomenclature
SIDIV	Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro
STC	Specifications techniques communes
STED	Summary TEchnical Documentation
UDI, IUD	Identifiant Unique du Dispositif (UDI est l'acronyme anglais)
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VIH	Virus de l'Immuno déficience Humaine
WS	Work Station

Liste des figures

Figure 1: Le DIV dans la chaîne de soin [1]	11
Figure 2: Les DMDIV, une grande famille	16
Figure 3: Vue d'ensemble du marché mondial des DMDIV (% part de marché/entreprise) en 2017 [10]	23
Figure 4: Poids et croissance (2016 – 2022) du Diagnostic in vitro mis en parallèle des autres types de DM [10]	24
Figure 5: Part de marché et dynamisme des sous catégories de DMDIV en 2016 [11]	24
Figure 6: Répartition des dépenses de santé en 2017 [12]	25
Figure 7: Les principaux acteurs en Europe (données SIDIV 2014) [1]	26
Figure 8: Chiffre d'affaires DIV partie réactif [13]	28
Figure 9: Evolution CA partie réactif 2014 – 2015 [13]	28
Figure 10: Evolution des volumes de ventes (bleu), du CA dégagé (rouge) et donc du prix de vente moyen au test (vert) 2014- 2015 [13]	29
Figure 11: Répartition du parc instrument en 2015 [13]	30
Figure 12: Evolution du parc instrument (2011 - 2015) [13]	30
Figure 13: Evolution secteur DIV selon 3 axes [1]	31
Figure 14: Prix et remboursement des DMDIV [1]	35
Figure 15: Obtention du marquage CE : les étapes clés	40
Figure 16: Marquage CE en fonction de la classe du dispositif	43
Figure 17: les dates clés de pour le règlement 2017/746	52
Figure 18: classification Directive vs Règlement	53
Figure 19: Logigramme décision classe selon règlement 2017/746	55
Figure 20: les étapes de désignation des ON	58
Figure 21: Architecture de la base selon les spécifications fonctionnelles publié en mars 2019	65
Figure 22: Exemple fictif UDI	67
Figure 23: Exemple fictif UDI (cercle rouge) sur une étiquette produit	84
Figure 24: Vue d'ensemble accès au marché des Etat Unis	86

Liste des tableaux

<i>Tableau 1: sections et points clés de la directive</i>	41
<i>Tableau 2: Classification selon la directive</i>	42
<i>Tableau 3: Evaluation de la conformité selon la classe</i>	73
<i>Tableau 4: Classification DM Etats Unis</i>	79
<i>Tableau 5: exemples de DMDIV</i>	80
<i>Tableau 6: Les sous types de PMA supplement</i>	93
<i>Tableau 7 : Le Q-sub program en résumé</i>	99

Introduction

Les tests de Diagnostic *In Vitro* (DIV) constituent une étape incontournable de la chaîne de soins : 60 à 70% des décisions médicales[1] font intervenir le résultat d'un test de DIV. Effectués en dehors du corps du patient, ceux-ci sont réalisés au sein des laboratoires d'analyse médicale privés et hospitaliers, des centres de transfusion sanguine, centre de recherche anticancéreux, voire par les patients eux-mêmes. Cette grande famille de test regroupe l'ensemble des techniques, appareils et dispositifs permettant d'obtenir une information médicale à partir d'un échantillon de sang, d'urine ou de tissu prélevé sur des patients. On retrouve ainsi la notion sous-entendue par le mot latin *In Vitro*, littéralement « dans le verre », car les tests sont réalisés à partir d'éléments du corps humain mais en dehors de celui-ci (exceptés pour certains tests d'autodiagnostic).

Peu connus comparativement à d'autres produits de santé, les produits de Diagnostic In Vitro (DIV) tiennent une place à part aux côtés des médicaments et des dispositifs médicaux (DM). Comme le montre la figure ci-après, ils interviennent à toutes les étapes du parcours de soins ; dans certains cas, le DIV est même le seul moyen de dépister ou de détecter certaines infections ou pathologies avant l'apparition des signes cliniques, tel que le VIH par exemple.

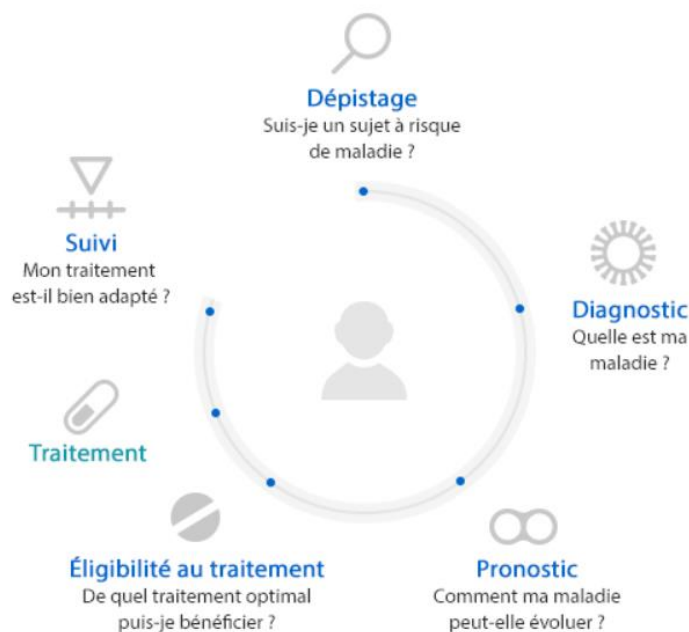


Figure 1: Le DIV dans la chaîne de soin [1]

Les Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV) sont de véritables outils au service de la biologie médicale et des cliniciens. On peut distinguer 2 grandes familles de tests :

- **Les tests de DIV de laboratoires**, qui regroupent l'ensemble des techniques, des systèmes et des produits utilisés sur des prélèvements de liquides biologiques ou d'échantillons de tissus humains au sein des laboratoires de biologie médicale. Plus spécifiquement, il s'agit de l'ensemble des techniques analytiques utilisées en aval du prélèvement biologique qui permettent au médecin, au vu des résultats obtenus, d'orienter ses décisions. Contrairement aux autres produits de santé, comme les médicaments ou les dispositifs médicaux, les DMDIV n'entrent jamais en contact direct avec le patient. De plus ces tests sont effectués dans un environnement contrôlé et dédié : le laboratoire d'analyse médicale.
- **Les Point Of Care Tests (POCT)** caractérisés par le fait qu'il soient réalisés en dehors du cadre du laboratoire, à proximité directe du lieu de soin et du patient. Ces tests sont conçus pour être effectués par du personnel non nécessairement formé en médecine de laboratoire (infirmière, aide médicale), voire par le patient lui-même : on entre alors dans la catégorie des autotests (*self testing* en anglais). L'objectif [2] de ce type de dispositif est de rendre un diagnostic rapide afin d'améliorer la prise en charge en aiguillant rapidement le praticien ou le patient. Ainsi, la notion de portabilité, de rapidité d'obtention du résultat clinique et de simplicité de mise en œuvre du test sont des facteurs clés pour les POCT. On peut par exemple citer des dispositifs présents dans le bloc opératoire capables de délivrer un diagnostic sur l'état hémostatique d'un patient en moins de 15 min, les bandelettes utilisées en ambulatoire par les médecins pour confirmer/infirmier l'étiologie d'une angine. En ce qui concerne **les autotests**, qui permettent aux patients de réaliser eux-mêmes des tests et par exemple d'adapter quotidiennement leur traitement médical, au même titre que leur alimentation et leurs activités. On pourra citer le cas des dispositifs d'auto-surveillance glycémique (ASG) utilisés pour la surveillance du diabète ou encore les tests de grossesse.

La réglementation européenne relative aux dispositifs médicaux vient d'être profondément révisée. En ce qui concerne le segment DMDIV, la directive 98/79/CE, qui sert encore aujourd'hui de référence, a été remplacée depuis le 5 avril 2017 par le règlement européen 2017/746. Pour la partie DM, les directives historiques 90/385/CEE (mise sur le marché des dispositifs médicaux implantables actifs) et 93/42/CEE (mise sur le marché des dispositifs médicaux) ont été abrogées et remplacées par le règlement 2017/745. Les nouveaux règlements constituent une évolution importante et ils ont un impact fort sur tous les acteurs du secteur.

La première partie de cette thèse sera consacrée à la présentation du secteur des DMDIV. Dans un second temps, nous tenterons de comprendre les nouveautés et d'analyser l'impact de la nouvelle réglementation européenne sur les acteurs du secteur en la mettant en perspective de la directive historique. Nous étudierons enfin l'environnement réglementaires du plus gros marché mondial: le marché américain. Pour terminer, nous tenterons d'amorcer une réflexion comparative entre les 2 système de régulations (européen et américain) afin d'analyser les avantages et limites de chacun.

NB : Le choix a été fait de laisser les termes originaux ou n'ayant pas de correspondances exactes en anglais. Ces derniers apparaissent en « *italique* » et sont systématiquement expliqués en français. Ce choix est motivé afin d'éviter toutes confusions liées à des traductions potentiellement imprécises.

1 Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

1.1 Définitions et historique réglementaire en France et en Europe

Les DMDIV constituent un sous-ensemble des dispositifs médicaux ; la définition la plus récente est celle du nouveau règlement européen (2017/746) où ils sont définis de la manière suivante :

« Tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement, un logiciel ou un système, utilisé seul ou en association, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir des informations sur un ou plusieurs des éléments suivants:

- *Concernant un processus ou état physiologique ou pathologique;*
- *Concernant des déficiences congénitales physiques ou mentales;*
- *Concernant la prédisposition à une affection ou à une maladie;*
- *Permettant de déterminer si un traitement donné est sûr pour des receveurs potentiels et compatible avec eux;*
- *Permettant de prévoir la réponse ou les réactions à un traitement;*
- *Permettant de définir ou de contrôler des mesures thérapeutiques. Les récipients pour échantillons sont également réputés être des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. »*

La réglementation actuelle relative aux dispositifs médicaux est issue d'une harmonisation européenne par l'adoption de plusieurs directives sur les dispositifs médicaux implantables actifs, les dispositifs médicaux, ainsi que les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

En France et en Europe, le marquage CE (pour Conformité Européenne) est le prérequis indispensable à la mise sur le marché d'un DMDIV. Cela se fait sous la responsabilité du fabricant. Pour apposer le marquage CE, celui-ci doit soumettre les dispositifs à une procédure d'évaluation de conformité aux exigences essentielles décrites dans les directives européennes applicables. Ces dispositions européennes ont été transposées en droit français dans le Code de la Santé Publique (CSP).

En matière de DMDIV, l'environnement réglementaire est en plein bouleversement. La directive historique 98/79/CE, qui constitue le socle réglementaire du secteur depuis près de 20 ans a été remplacé au printemps 2017 par le règlement 2017/746.

Fruit d'un travail de longue haleine amorcé dès 2008, cette révision de fond de la législation résulte de la volonté d'établir un cadre réglementaire rigoureux, transparent, prévisible et durable pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, qui garantisse un niveau élevé de sécurité et de protection de la santé tout en favorisant l'innovation. Nous reviendrons plus en détail sur les nouveautés et changements qu'engendre ce nouveau règlement.

1.2 Vue d'ensemble, nomenclature internationale et classification

1.2.1 Vue d'ensemble : une classe très diversifiée

La qualification de DMDIV recouvre un vaste champ de produits très différents les uns des autres. Ainsi, l'offre en matière de DMDIV est segmentée par type de produit, technique, champ d'application et utilisateur final. En fonction du type de produit, l'offre est catégorisée en réactifs, instruments, logiciels et services. D'un point de vue des techniques, le marché est segmenté entre immunodiagnostic, hématologie, diagnostic moléculaire, diagnostic tissulaire, chimie clinique et les « autres techniques de diagnostic *in vitro* ». Selon le champ d'application, le marché est classé en maladies infectieuses, cancer, maladies cardiaques, troubles du système immunitaire, maladies néphrologiques, maladies gastro-intestinales et autres indications. Basé sur l'utilisateur final, il faut distinguer les tests de biologie de laboratoire (réalisé à l'hôpital ou dans des laboratoire privé) et les *point of care tests* réalisés par le médecin à proximité direct du patient ou par les patients eux même, on parlera alors d'autotests. La figure ci-dessous illustre la diversité de cette classe :

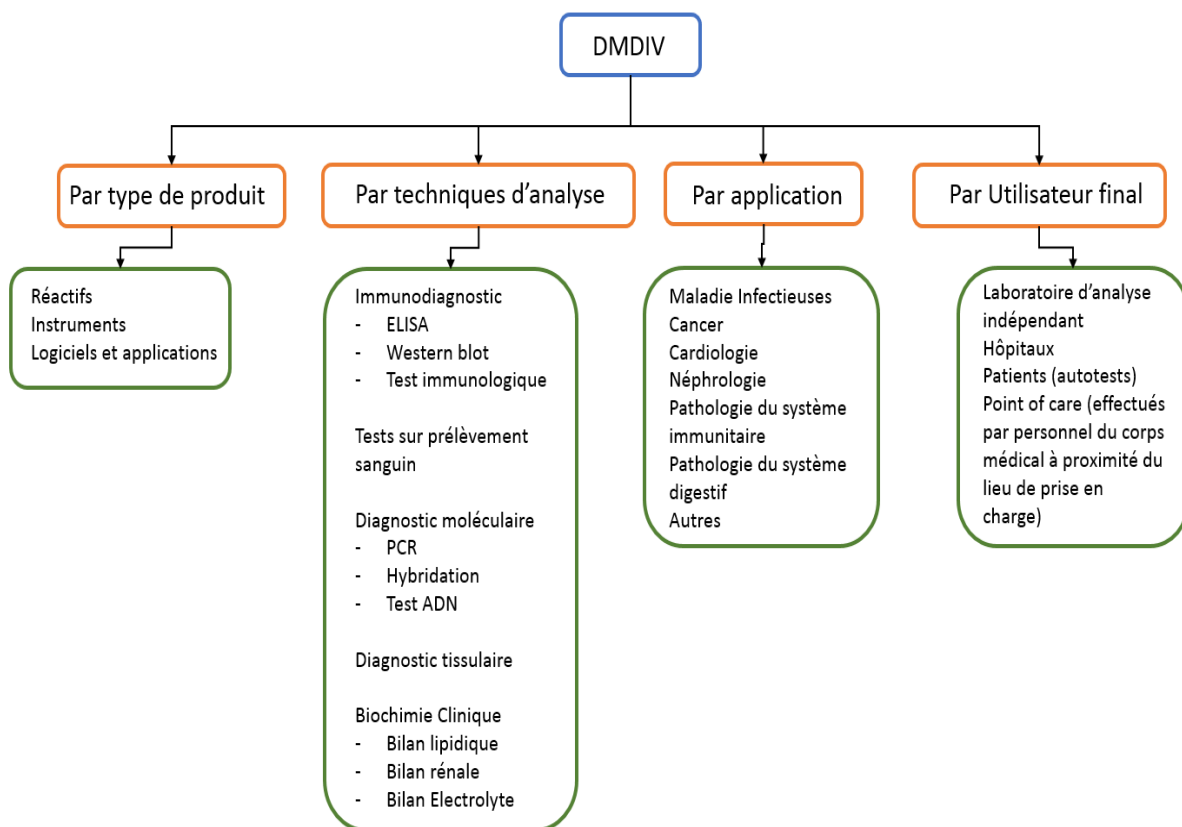


Figure 2: Les DMDIV, une grande famille

Au vu de l'étendu de l'offre, il a vite été nécessaire de catégoriser ces dispositifs. C'est dans cette optique que des nomenclatures internationales ont été élaborées.

1.2.2 La Global Medical Device Nomenclature

La « *Global Medical Device Nomenclature* » (souvent abrégé GMDN) a été publiée pour la première fois en 2002[2]. Il s'agit de la première nomenclature pour l'ensemble des DM (DMDIV inclus). Elle est distribuée par la *GMDN agency* (un organisme privé) et a fait l'objet de la publication d'une norme (ISO 15225:2000). Elle est utilisée pour faciliter les échanges de données réglementaires entre les autorités compétentes, les organismes notifiés et les fabricants. La nomenclature est organisée en groupes générique qui permettent de fournir une description pour tous les dispositifs médicaux à l'échelle mondiale. Cette nomenclature comporte seize catégories que l'on peut regrouper en quatre grandes catégories :

- Les dispositifs médicaux dits "d'équipement", une classe très diverse du matériel d'hôpital aux appareils électromécaniques dont (IRM, les scanners, les appareils à laser; les appareils de

radiation; les dispositifs anesthésiques ou respiratoires; l'informatique médicale, et le matériel d'hôpital [lits médicaux...];

- Les dispositifs médicaux à usage individuel : "aides techniques" (fauteuils roulants, déambulateurs, prothèses auditives); implants dits "non actifs" (stents cardiaques, anneaux gastriques, prothèses du genou ou de la hanche...) ou "actifs" (pacemakers, neurostimulateurs, pompes à insuline) ; le matériel dentaire ; le matériel ophtalmologique ou optique, le matériel dit "réutilisable" (instruments chirurgicaux) ou "à usage unique" (seringues, aiguilles, gants...);
- Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ; réactifs ou instruments destinés à l'exploration de certains paramètres physiopathologiques
- Les dispositifs médicaux connectés, en lien avec la notion de e-santé (stéthoscope connecté, thermomètre connecté, applications mobiles diverses de e-santé).

A ce jour, on dénombre environ vingt mille groupes génériques de dispositifs dans la nomenclature. La contrainte majeure de cette nomenclature est que l'ensemble des dispositifs doivent pouvoir être classés et à chaque terme privilégié correspondent une définition et un code. Dans le cas où un dispositif n'est pas répertorié, il est alors nécessaire de créer un nouveau groupe générique. Sa portée dépasse le cadre européen car elle est reconnue par les instances nord-américaine (USA et Canada), Japonaise et Australienne notamment.

1.2.3 La nomenclature CND

C'est la nomenclature qui a été adoptée dans le cadre de la mise en place du nouveau règlement européen. Il s'agit à l'origine de la nomenclature spécifique à l'Italie. La décision du Groupe de coordination des dispositifs médicaux (GCDM) découle des exigences de l'article 26 du Règlement européen sur les dispositifs médicaux (RIM)[3] et de l'article 23 de celui sur les DMDMDIV[4], qui exigent que la nomenclature des dispositifs soit librement disponible dans Eudamed. La Nomenclature internationale des dispositifs médicaux (NIDM/GMDN), actuellement utilisée comme outil de nomenclature dans le monde entier, exige des frais d'adhésion pour y accéder.

Pour répondre aux exigences du RIM et du RDIV, le GCDM mettra en correspondance les codes CND italiens avec les codes GCDM pour faciliter leur utilisation par les fabricants et autres entités utilisant Eudamed. Le système de codage italien est utilisé depuis 2007 pour établir la base de données des dispositifs de ce pays ; le système CND est à jour et utilisé quotidiennement.

1.2.4 Classification

En sus de la nomenclature internationale, chaque pays dispose de ses propres classifications en fonction des lois en vigueur. Si on prend l'exemple de l'Europe ou des Etats-Unis, ces classifications ont un dénominateur commun : le risque du dispositif. Le principe est de mettre la barre plus haut en terme d'exigences pour les dispositifs considérés les plus à risques. Nous étudierons dans le détail ces 2 systèmes de classification dans les sections dédiées.

1.2.5 Le numérique et les DMIV

A la faveur de la miniaturisation des tests et du développement de solutions connectées, la part du numérique ne cesse de croître et cela n'est pas sans impact sur le secteur. Grâce à ces avancées, le patient devient progressivement acteur de sa santé et peut aujourd'hui vérifier par lui-même son état, corrigeant de manière préventive ses habitudes de vie chaque fois que cela s'avère nécessaire. Ces ajustements dynamiques se font en collaboration étroite avec les personnels de santé, dont le rôle de conseil se trouve renforcé.

Le numérique a également envahi les laboratoires de biologie : les plateaux techniques de plus en plus complet et connecté avec leur système informatique dédié. L'informatique se manifeste à plusieurs niveaux avec dans un premier temps les logiciels intrinsèques des instruments de laboratoire mais aussi *via* des logiciels aux fonctions particulières.

1.2.5.1 Les systèmes de gestion de l'informatique de laboratoire

Souvent abrégé SIL, LIS¹ ou LIMS² ces termes sont employés pour désigner tout système informatique de laboratoire en charge notamment de l'identification des patients et des prélèvements, de la collecte des données médicales ou biologiques, des prescriptions, de la restitution des résultats... En pratique, il s'agit d'un ensemble de solutions logicielles dotées de fonctionnalités prenant en charge tout ou parties des opérations d'un laboratoire moderne. Jusqu'à la fin des années 1970, la gestion des échantillons de laboratoire ainsi que l'analyse et la génération de rapports associés étaient des processus manuels. C'est dans ce contexte que l'informatique a joué un rôle facilitateur en permettant un gain de temps considérable et en réduisant les erreurs. Le rôle des SIL a grandement évolué aujourd'hui en ne se limitant pas au suivi des échantillons. Les SIL permettent désormais la création

¹ Il s'agit ici d'un acronyme anglais, *Laboratory Information System*

² Il s'agit ici d'un acronyme anglais, *Laboratory Information Management System*

des dossiers de patients l'impression de codes à barres et de rapports, la connexion d'instruments, statistiques, la facturation, la gestion de la qualité, la transmission des résultats. Ils concourent ainsi à assurer la traçabilité et la qualité des données. Au fil des années, les caractéristiques et les compétences des LIMS ont évolué : passant d'un simple outil d'aide au suivi d'échantillons à un outil de planification des ressources de l'entreprise qui gère plusieurs aspects de l'informatique de laboratoire.

1.2.5.2 Les Middleware (MW) et les Work Station (WS)

Ce sont des logiciels positionnés de manière stratégique entre le laboratoire et le système d'information (LIS). Ces solutions apportent des fonctionnalités qui ne sont pas traditionnellement supportées par les LIS. Globalement le but est d'optimiser tout ou partie des processus de laboratoire (production, traçabilité, validation...). Alors qu'une solution MW est capable de consolider un nombre élevé d'interfaces d'instrument et peut-être décentralisé et multi site ; Les WS quant à elles sont capables de prendre en charge un nombre limité de connexions localement. Elles sont généralement étroitement liées à un instrument de laboratoire, mono disciplinaire et installé sur un seul ordinateur.

Avec des fonctionnalités de plus en plus étendues, la question du statut de ces logiciels est un point à étudier de près par les concepteurs : tous les logiciels et applications utilisés dans le champ de la santé ne relèvent pas nécessairement du statut de DM ou de DMDIV. Pour être qualifié de DM ou DMDIV, un logiciel doit permettre, un diagnostic, une aide au diagnostic, un traitement ou une aide au traitement. En sus, le logiciel doit fournir une information médicale nouvelle contribuant par exemple au diagnostic ou au traitement du patient. C'est ainsi que la plupart des SIL, qui supportent des fonctions majoritairement administratives, sont exclues de cette définition.

Si un logiciel est qualifié de DMDIV, cela contraint son éditeur à démontrer la conformité aux exigences essentielles applicables, à réaliser une analyse de risque, à préparer la documentation technique adéquat, à mettre en place un système de vigilance post commercialisation, sans oublier un système qualité en phase avec les requis du secteur. *In fine*, le logiciel sera considéré comme n'importe quel DMDIV.

1.2.5.3 La cyber sécurité : enjeu clé de l'ère du numérique

Depuis la parution de la directive 98/79/CE sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro en 1998, l'informatique a envahi le secteur en devenant indissociable des automates de laboratoires. En parallèle, l'inter connectivité des appareils de diagnostic, des systèmes d'information et des

applications de téléphonie mobile ou de tablette connaît une croissance exponentielle. Cela apporte des possibilités infinies pour de meilleurs soins médicaux, mais aussi des risques sérieux. Il faut considérer que plus l'inter connectivité est grande, plus le risque de cyber attaque est élevé[5], pouvant aller jusqu'à entraîner des conséquences importantes pour le patient.

Le règlement 2017/746 publié le 5 mai 2017 tient compte de ces évolutions en incluant explicitement le logiciel dans son champ d'application, avec des notions et des exigences propres à l'informatique et la cyber sécurité. Signe de son temps, il tient également compte des plateformes mobiles (smartphones et tablettes qui suscitent énormément d'intérêt pour une intégration dans les DMDIV)[6].

Le logiciel est en effet listé dans la définition des DMDIV, parmi les réactifs et autres appareils. Les logiciels utilisés comme accessoires (non DM mais destinés à être utilisés avec un DM) sont également dans le champ du règlement. Précision importante : un logiciel d'usage général, par exemple pour analyser des données, utilisé ponctuellement à des fins médicales sous l'initiative de l'utilisateur n'est pas concerné par la réglementation. Les exigences incluent des rubriques sur l'environnement informatique, l'interopérabilité et la sécurité de l'information.

Il n'y a pas de critère de classification propre au logiciel, on retiendra qu'un logiciel qui agit sur l'utilisation d'un DMDIV sera de la même classe que le dispositif associé; s'il est indépendant, il sera classé comme un élément à part entière.

Un des textes de référence en la matière est le CLSI AUTO 11 – A2 *Information technology Security of IVD instruments and software systems*, qui traite spécifiquement de cyber sécurité des DMDIV. Le CLSI est un organisme d'harmonisation américain dont la mission est de développer des pratiques cliniques et de laboratoire et de promouvoir leur utilisation dans le monde entier *via* l'élaboration de normes.

Ce guide propose un cadre pour les fabricants et les utilisateurs finaux des DMDIV afin d'adresser les grands enjeux de cyber sécurité. Il propose des mesures concrètes (sous forme de « bonnes pratiques de cyber sécurité »), organisées par thème en précisant qui est responsable de leurs implémentation (fabricant ou utilisateur). Dans les grandes lignes, l'AUTO 11 se concentre sur les mesures suivantes :

- La gestion des mots de passe et des comptes utilisateur (gestion fine des comptes utilisateurs et des privilèges associés, mots de passe complexe changé régulièrement...) avec comme but final de limiter les accès non autorisés aux plateformes.
- La limitation de de l'accès aux données stockées ou accessibles *via* le dispositif

- La sécurité du réseau dans lequel est utilisé le dispositif et plus particulièrement la sécurité des informations / données qui transitent par ce réseau (cryptage des données, limitation du transit).
- La gestion de l'environnement immédiat du dispositif
- La protection contre les virus au sens large: cette section est consacrée au pare feux et logiciels antivirus qui permettent de limiter la vulnérabilité d'un systèmes vis-à-vis des logiciels malicieux.
- La résolution des vulnérabilités apportées par la connexion à distance à un DMDIV

En matière de cyber sécurité quel que soit le dispositif, le maitre mot reste la conduite d'une analyse de risque complète afin d'identifier les vulnérabilités du système. C'est l'étape incontournable afin de pouvoir ensuite prendre les mesures adaptées pour contrer les failles du système. La réponse sera proportionnelle au niveau de risques préalablement identifiés. Cette analyse de risque se fait généralement selon 3 axes [7]:

- Evaluation de la vulnérabilité : Quelles sont les failles exploitables de mon système ?
- Evaluation de l'accès : Quelles sont les portes d'entrée de mon système ?
- Evaluation du dommage (Capabilité du malware): en cas d'intrusion, quelles sont les dommages possibles ?

C'est la combinaison de ces 3 facteurs qui est réellement problématique et devra donner lieu aux mesures les plus drastiques en terme de réduction / suppression des risques. On cherchera dans un premier lieu à limiter l'occurrence du risque, si ce n'est pas entièrement possible on cherchera à en limiter les conséquences.

1.2.6 Au-delà de la cyber sécurité, la protection des données

Les enjeux de cyber sécurité sont en lien étroit avec les nouveautés apportées par le règlement général sur la protection des données (RGPD 2016/679). Il s'agit d'un règlement européen qui constitue le texte de référence en matière de protection des données à caractère personnel. Paru en 2016, il est applicable depuis le 25 mai 2018. L'organisme français responsable de la surveillance de la protection des données personnelles, des libertés et de la vie privée dans le domaine de l'informatique est la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Le RGPD porte sur les principes suivants :

- L'harmonisation du cadre : les règles concernant la protection des données sont désormais les mêmes dans tous les Etats membres de l'Europe ;
- L'application extraterritoriale : les entreprises basées en dehors de l'union européenne devront appliquer le règlement lorsqu'elles utiliseront des données personnelles de personnes résidant dans l'Union Europe ;
- Le consentement : les entreprises doivent donner aux citoyens plus de contrôle sur leurs données et leur demander un consentement explicite et positif ;
- L'effacement des données : ce droit à l'oubli confère à la personne concernée la possibilité de demander la suppression de ses données personnelles. Le détenteur des données a l'obligation d'accéder à sa demande le plus rapidement possible ;
- La portabilité des données personnelles : la personne concernée peut demander à consulter, recevoir ou transférer les données personnelles qu'elle a fournies à une entreprise ;
- Les principes de protection des données par défaut : des exigences relatives à la protection des données personnelles doivent être satisfaites dès l'étape de conception du produit qui exploite des données personnelles et un système d'information sécurisé doit être mis en place ;
- Les notifications en cas de fuite de données : les entreprises possédant des données personnelles doivent informer l'autorité compétente en matière de protection dès lors qu'une violation grave des données est détectée pour que les utilisateurs puissent prendre les mesures adéquates ;
- Le délégué à la protection des données : l'entreprise doit obligatoirement désigner un délégué si le traitement des données est effectué par une structure publique, si le traitement des données exige un suivi régulier à grande échelle des personnes fournissant les données ou si les données traitées sont des données sensibles comme par exemple l'état de santé, l'état de fragilité ou d'éventuelles condamnations.

Bien que stricto sensu non directement applicable aux fabricants de dispositifs médicaux, les principes de base du RGPD font que ces derniers sont fortement impactés : en effet les dispositifs médicaux (DMDIV inclus) doivent être conçus de manière à pouvoir respecter ses exigences du RGPD, puisqu'ils sont, pour une grande partie, voués à être utilisés par des organismes qui eux sont pleinement contraints par ce règlement (laboratoire d'analyse, hôpitaux, etc...).

1.3 Le marché des DMDIV dans le monde

1.3.1 Généralités, état des lieux mondial et perspectives

En 2017 dans le monde, l'industrie du DMDIV est valorisée à plus 65 milliards de US\$[8]. C'est un marché en bonne santé qui devrait atteindre les 87.21 milliards de US\$ an 2024 grâce à des perspectives de croissance estimée à ~5.4% par an[9].

Les Etats-Unis, l'Europe, la Chine et le Japon constituent les 4 plus gros marchés à l'échelle mondiale ($\approx 80\%$). Parmi les leaders mondiaux sur le marché du DMDIV, on retrouve les mêmes six grandes entreprises depuis des décennies : Roche, Abbott, Siemens, Johnson & Johnson (*via* sa filiale Orthoclinical Diagnostics), Beckman et BioMérieux qui détiennent à eux seuls près de 60 % du marché mondial.

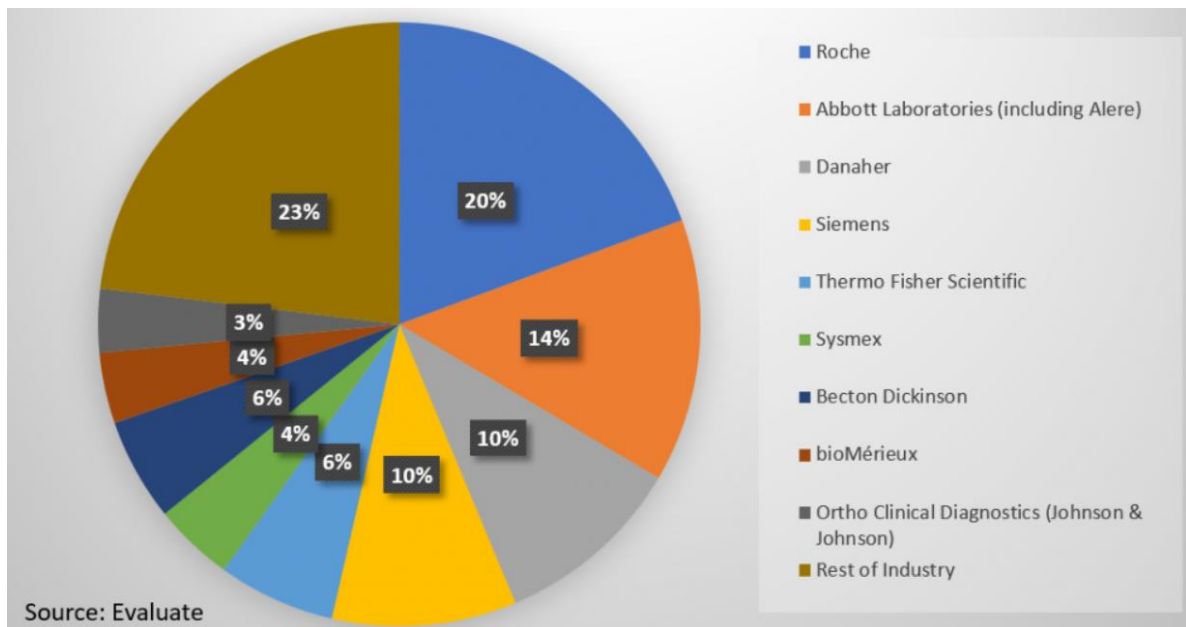


Figure 3: Vue d'ensemble du marché mondial des DMDIV (% part de marché/entreprise) en 2017 [10]

L'augmentation de l'incidence des maladies chroniques et infectieuses, la croissance de la population gériatrique sont les principaux moteurs du marché mondial. D'autre part, les activités de R&D en cours dans le domaine devraient offrir de nouvelles possibilités de croissance pour le marché ; on pense notamment aux possibilités offertes par le numérique. En revanche, les évolutions des réglementations, qui sont de plus en plus contraignantes pour les industriels, et les politiques de remboursement inadéquates sont autant de paramètres qui tendent à entraver la croissance du secteur.

Comparé à l'ensemble de l'industrie des Dispositifs médicaux, la partie DIV représente environ 13% des parts de marché de l'ensemble du secteur. Comme le montre le graphique prévisionnel ci-dessous, qui met en perspective les différentes classes de DM, il s'agit à la fois du segment majoritaire (en terme de part de marché) mais aussi d'une des branches les plus dynamiques.

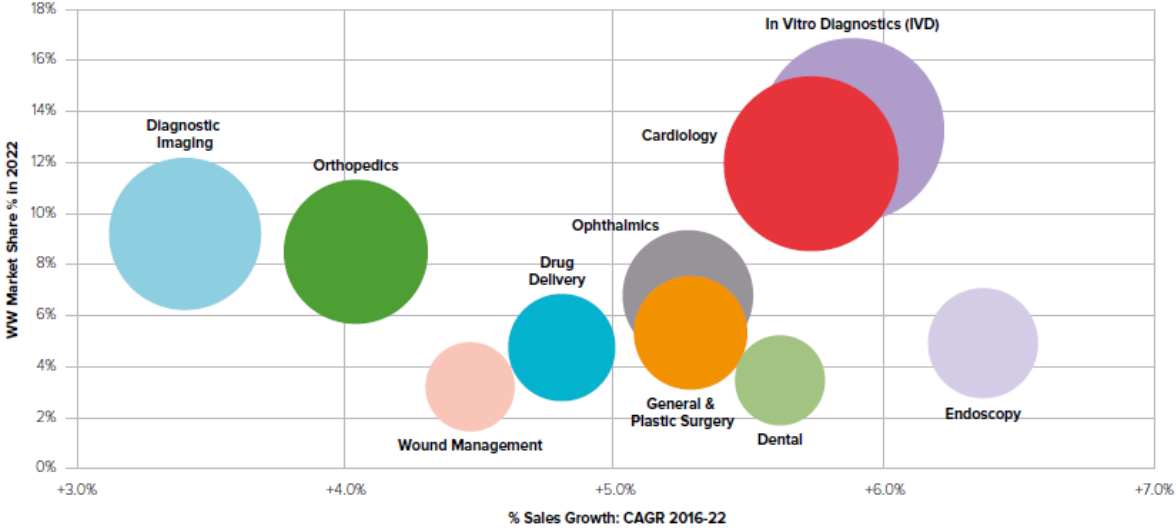


Figure 4: Poids et croissance (2016 – 2022) du Diagnostic in vitro mis en parallèle des autres types de DM [10]

Le graphique suivant présente la répartition du marché en fonction du sous type de DMDIV (ordonné) ainsi que son dynamisme (en abscisse) :

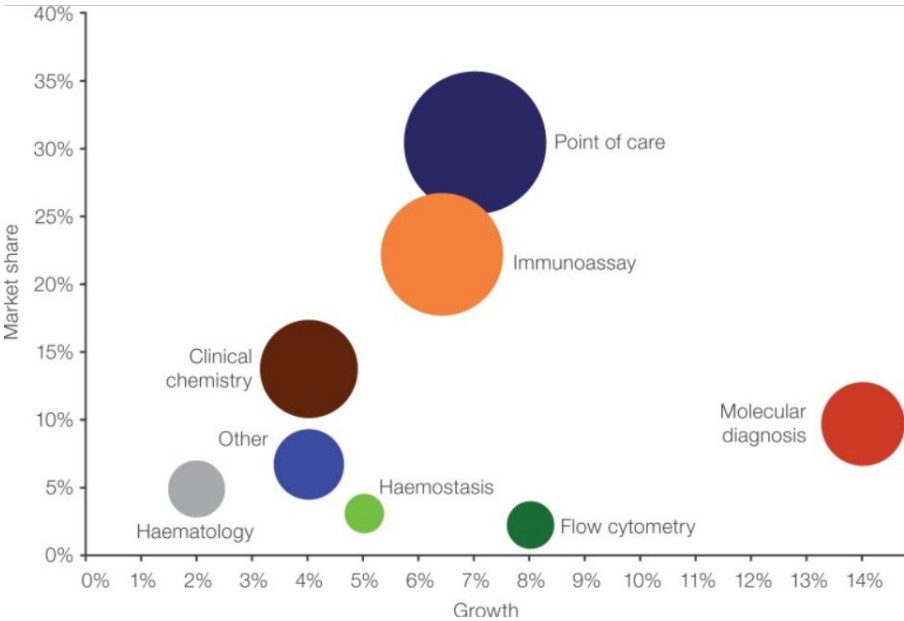


Figure 5: Part de marché et dynamisme des sous catégories de DMDIV en 2016 [11]

Trois secteurs sortent du lot : le point of care testing et le segment immunologie pour leurs valeurs respectives ; ainsi que le secteur du diagnostic moléculaire pour son dynamisme remarquable qui peut

être imputé à la démocratisation et aux progrès techniques qui facilite l'accès à ces méthodes autrefois très couteuse et chronophage.

Si l'on prend la peine de mettre en perspective de l'ensemble des dépenses de santé, la partie diagnostic ne représente qu'une infime partie des dépenses (moins de 1% !) tout en orientant près de 70% des prise de décisions du corps médicale. Le graphique suivant met en perspectives cette répartition des dépenses de santé.

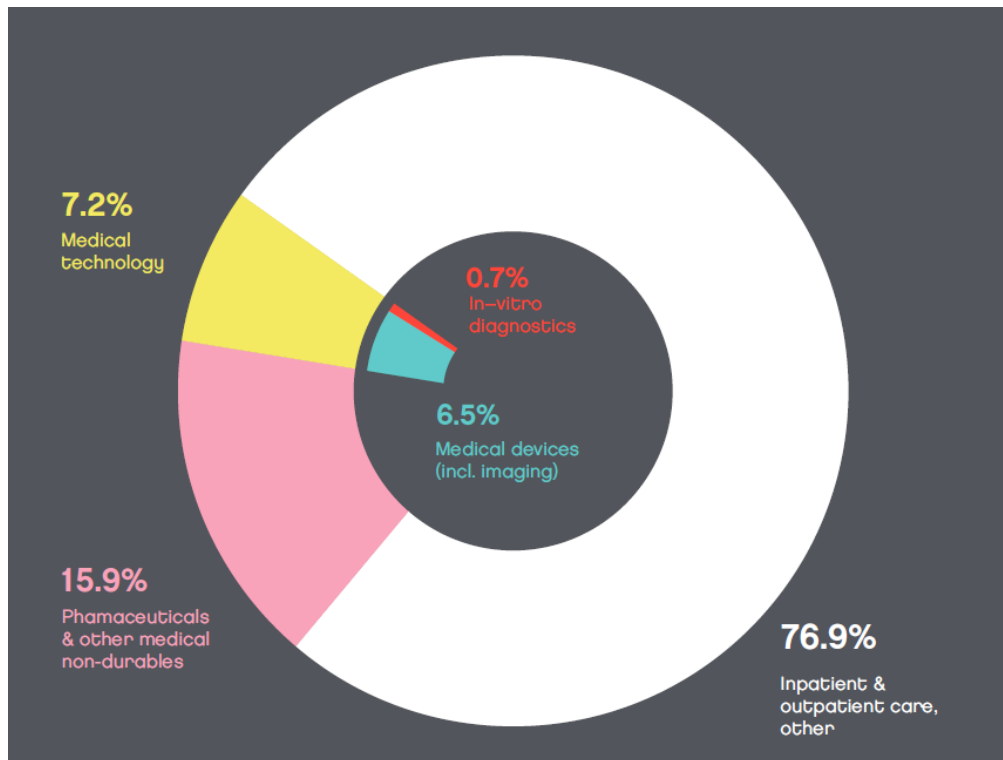


Figure 6: Répartition des dépenses de santé en 2017 [12]

1.3.2 Le marché du DIV en Europe

En Europe, le marché du DIV pèse 20 milliards d'US\$. Il est concentré sur 5 pays: L'Allemagne, la France, L'Italie, l'Espagne et la Grande Bretagne. Le graphique ci-dessous présente la part en valeur monétaire des marchés sus cités.

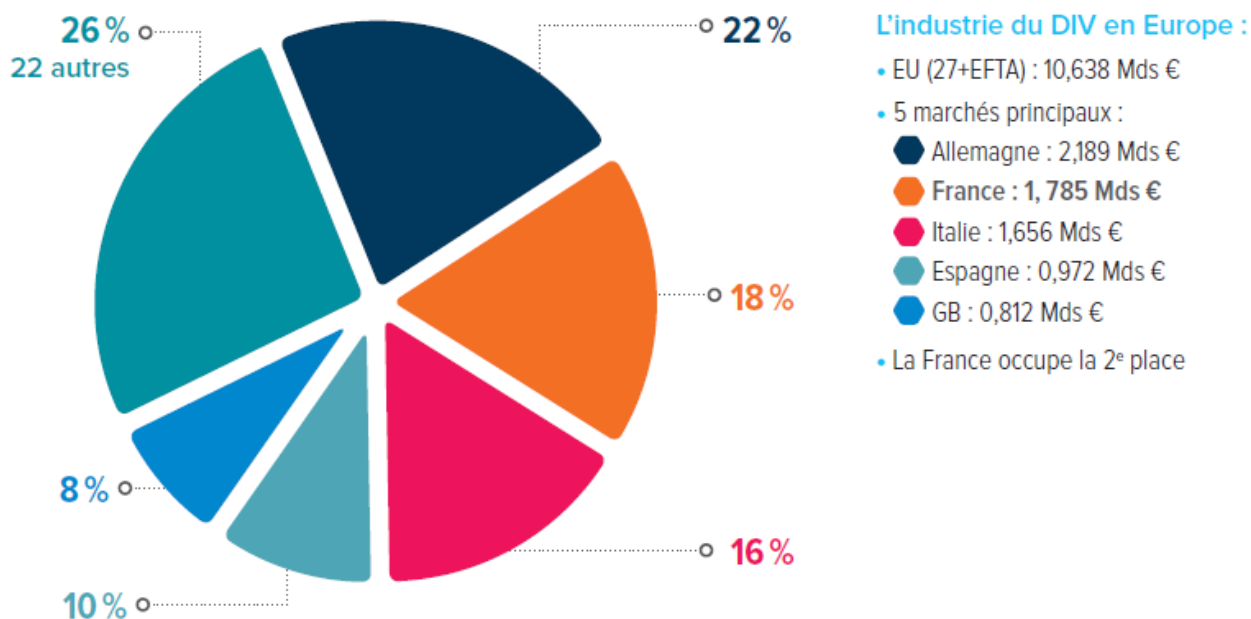


Figure 7: Les principaux acteurs en Europe (données SIDIV 2014) [1]

1.3.3 En France – Rapport du SIDIV

1.3.3.1 Le SIDIV

Le SIDIV - Syndicat de l'industrie du diagnostic in vitro – est l'organisation professionnelle qui représente les industriels du *diagnostic in vitro*. Elle aide les entreprises du secteur à défendre leurs intérêts en se positionnant comme l'interlocuteur de référence des pouvoirs publics et en siégeant au sein de nombreuses instances décisionnelles.

Créé en 1977, le SIDIV compte aujourd'hui près de 80 entreprises du secteur qui réalisent 95 % du chiffre d'affaires total en France. Il fédère ses adhérents et fait émerger leurs attentes et leurs propositions, leur permettant d'être reconnus comme acteurs majeurs dans la prise en charge du patient et dans le système de santé auprès des autorités de tutelle.

Son rôle est de :

- Représenter l'industrie auprès des pouvoirs publics français et européens
- Défendre les intérêts économiques, matériels et moraux de ses adhérents
- Participer à différentes commissions statutaires
- Fédérer les entreprises sur des projets communs

- Développer les coopérations avec les autres acteurs de santé
- Assurer un service d'information continu et pluridisciplinaire

1.3.3.2 Etat des lieux en chiffre

Le secteur du DIV est composé, en France, d'une centaine d'entreprises dont près de 90 % de PME et de TPE ; un tiers de ces entreprises développent et produisent directement sur le territoire français. La France est le second plus grand marché européen, avec 18 % de parts, derrière l'Allemagne (22 %) et devant l'Italie (16 %). Au total, l'industrie compte plus de 12 000 emplois directs sur le territoire national[13].

Le marché français est structuré de telle sorte que la majorité du chiffre d'affaire est réalisé dans le cadre des laboratoires de biologie privée et publique, pour près de 70 %. Le reste du chiffre d'affaires de l'industrie est réalisé pour un peu plus de 20 % dans le cadre des autodiagnostic (principalement l'auto surveillance glycémique) et pour un peu moins de 10 % auprès des Etablissements Français du Sang, des hôpitaux militaires, des laboratoires de recherche et de la médecine du travail.

En 2015, le marché total des fournisseurs de DMDIV aux Laboratoires est estimé à 1.418 Milliards d'euros[13]. Ce marché du diagnostic in vitro des laboratoires se divise lui-même deux catégories :

- Le marché des instruments (15 % du marché)
- Celui des réactifs (85 % du marché)

La clientèle des industriels du DIV des Laboratoires se répartit de la sorte en 4 grandes catégories :

- Les laboratoires privés de biologie médicale (Privé)
- Les laboratoires des centres hospitaliers publics et privés (CH)
- Les laboratoires des Etablissements Français du Sang (EFS)
- Les autres laboratoires (médecine du travail, enseignement/recherche)

➔ Partie réactifs

Pour sa partie « réactifs », le marché du DIV des Laboratoires est divisé en sept grandes gammes qui se répartissent le chiffre d'affaires des réactifs de la façon suivante :

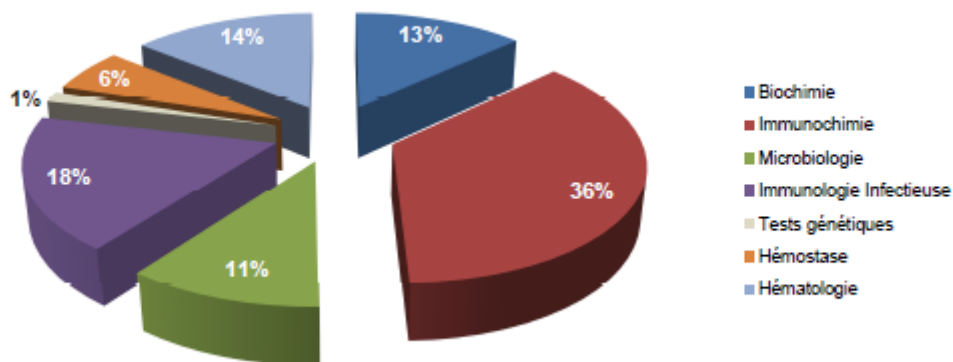


Figure 8: Chiffre d'affaires DIV partie réactif [13]

Hormis l'Immunologie Infectieuse (tests dépistage du VIH, hépatite...) et l'Hémostase (réactifs explorant la condition hémostatique d'un patient) dont les chiffres d'affaires progressent respectivement de 2,6% et 2,3% entre 2014 et 2015, ceux des cinq autres gammes évoluent négativement.

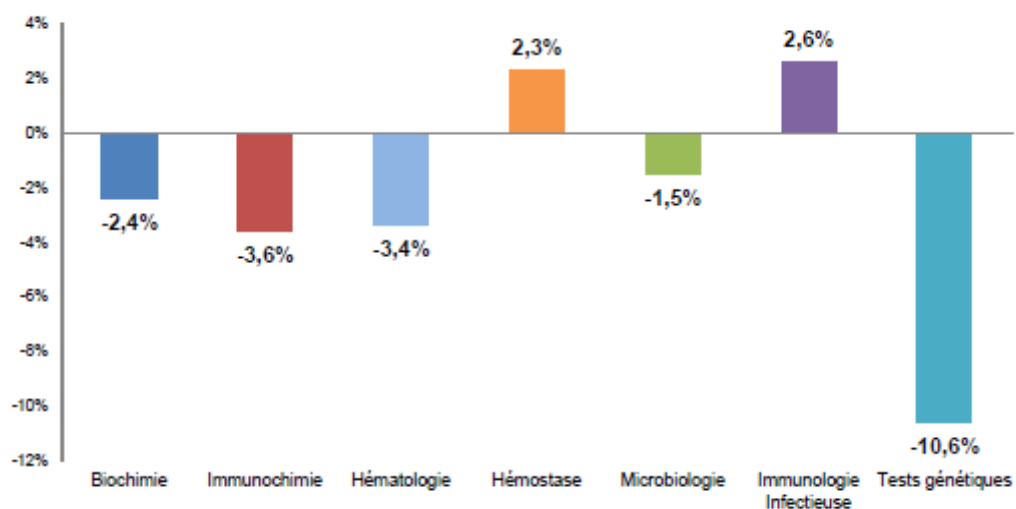


Figure 9: Evolution CA partie réactif 2014 – 2015 [13]

La progression de l'Immunologie infectieuse est en partie liée à celle de la Biologie moléculaire infectieuse qui progresse de 4,9% et représente à fin 2015 près de 30% des ventes de cette catégorie. L'évolution de la structure des laboratoires (concentration *via* des regroupements, mutualisation des plateaux techniques d'analyse) permettent à ces derniers de disposer d'un bras de levier important et d'exercer une forte pression sur les industriels. Cela est une des causes qui expliquent cette tendance

générale à la baisse. Cet état de fait aboutit à une diminution du prix de vente moyen au test de paramètres majeurs, comme le montre l'évolution du volume de ventes, du chiffre d'affaires et de sa résultante, le prix moyen au test pour ces paramètres, entre 2014 et 2015 (figure ci-après).

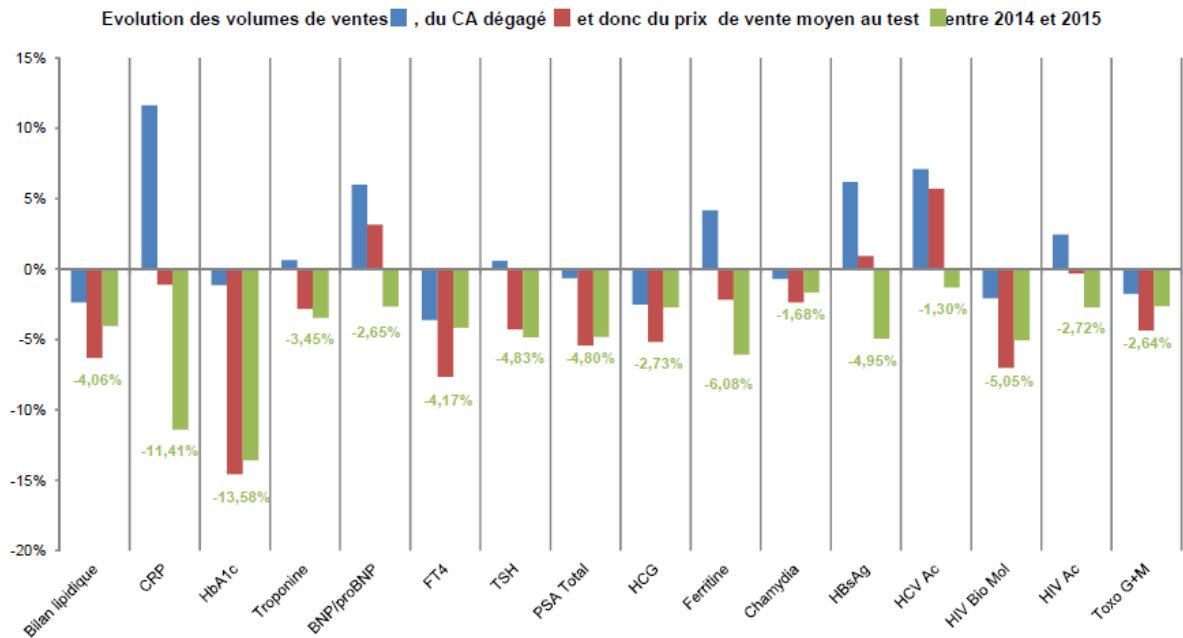


Figure 10: Evolution des volumes de ventes (bleu), du CA dégagé (rouge) et donc du prix de vente moyen au test (vert) 2014-2015 [13]

On remarque que les volumes de ventes sont stables voir en augmentation mais que le CA dégagé est, à de rare exceptions près, en baisse ; véritable symptôme de la diminution du coup au test et conséquences détaillés au paragraphe précédent.

➔ **Le marché des instruments (en unités) :**

Pour sa partie « instruments », le marché du DIV des Laboratoires, dont le parc installé représente environ 25 000 systèmes, est réparti en 5 grandes familles comme le montre la figure suivante :

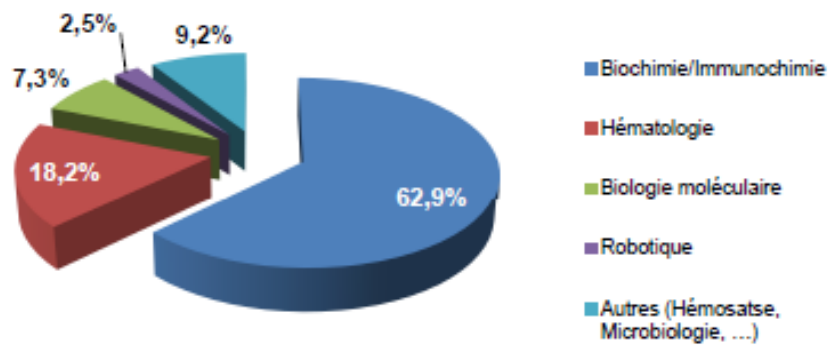


Figure 11: Répartition du parc instrument en 2015 [13]

Depuis 2011, le parc d'instruments est en diminution constante du fait de la disparition d'environ 2000 laboratoires et du remplacement d'une multitude de systèmes manuels, semi automatiques ou de faible cadence par des automates de plus en plus complexes et robotisés sur des plateaux techniques regroupés.

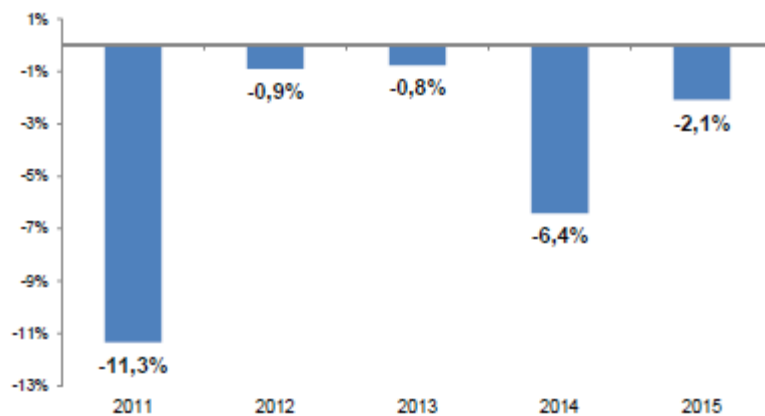


Figure 12: Evolution du parc instrument (2011 - 2015) [13]

Signe qu'il s'agit d'une tendance de fond, le parc installé s'est encore réduit de 2,1% en 2015. Cette diminution s'explique par la disparition de 2,6% du parc Biochimie / Immunochimie et de 6,3% du parc Hématologie, deux familles qui représentent encore plus de 80% du parc total.

En revanche, si le nombre d'instruments de Biochimie / Immunochimie et d'Hématologie diminue, c'est sur ce cœur de leur activité que les laboratoires poursuivent leur consolidation sur des systèmes de cadence forte à très forte, intégrés sur des chaînes robotisées. Toutes familles confondues, 2300 nouveaux systèmes ont été installés en 2015.

1.3.3.1 Perspective

Contrairement au marché mondial, les perspectives s'annoncent moins réjouissantes pour le marché français du *diagnostic in vitro*. Le marché devrait néanmoins continuer à croître pour atteindre les 5 milliards de US\$ en 2024 selon le rapport 2019 de Renub research[14]. Les restrictions des dépenses de santé et la consolidation de la base de clients n'y sont bien sûr pas étrangères. Et l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen DMDIV en 2022 n'arrangera pas les choses à plus long terme. Ce règlement va en effet durcir les conditions d'accès au marché. Dans ce contexte, le segment de la biologie moléculaire et celui de la biologie « délocalisée » (*point of care*) constituent les principaux leviers de croissance du marché.

1.4 Focus sur le secteur du DIV en France

1.4.1 Les mutations induites par l'évolution de notre système de santé

De nombreuses contraintes législatives et réglementaires modifient depuis quelques années l'activité des laboratoires, et alors qu'on constate une augmentation du volume d'actes de biologie prescrits, entre 3 et 5 % (dû principalement à l'accroissement naturel de la population ainsi que de son vieillissement), le chiffre d'affaires global de l'industrie du DIV se contracte en moyenne de 0,3 % par an depuis 2011[1]. Cette tendance à la baisse s'explique principalement par des évolutions d'ordre structurel.

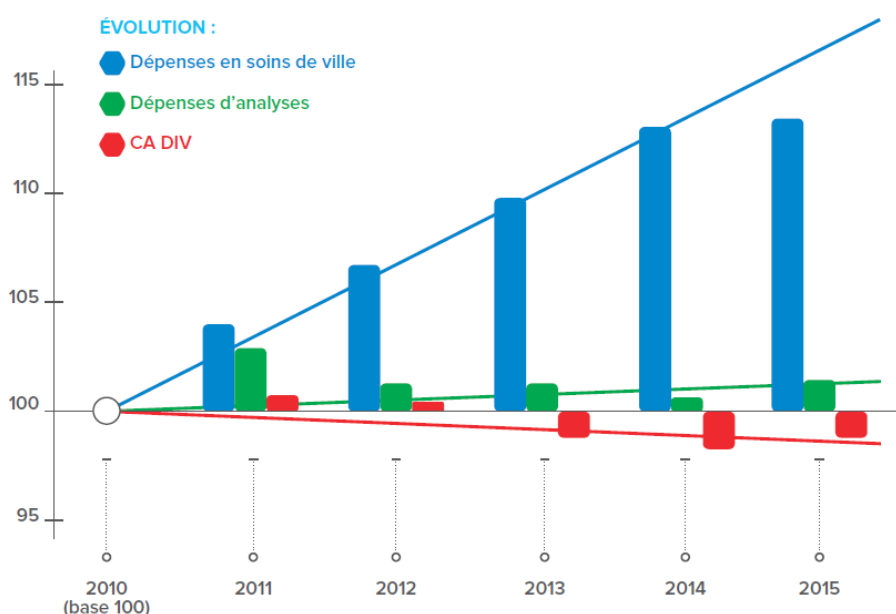


Figure 13: Evolution secteur DIV selon 3 axes [1]

En effet, depuis la réforme de la biologie médicale initiée en 2010 (ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale ratifiée par la « Loi 2013-442 du 30 mai 2013»), on observe une forte concentration des laboratoires d'analyses, tant dans la biologie privée qu'hospitalière. Ainsi, entre 2010 et 2015, le nombre de laboratoires privés (en termes d'entités juridiques) est passé de 4 021 à 805, tandis que le nombre de plateaux hospitaliers a été réduit de 857 à 677 sur la même période. Au total, l'industrie a donc dû faire face à une chute de plus de 70 % du nombre de structures formant son marché de référence.

Ce regroupement des plateformes s'accompagne d'une évolution du modèle économique global. Si ces regroupements ont permis une amélioration de la qualité des résultats et des prestations médicales offertes par les laboratoires, ils ont eu pour conséquence la mise en place d'appels d'offres regroupés ainsi que la constitution de groupements d'achat dans le secteur public qui ont considérablement accru la pression sur les industriels.

S'est par ailleurs généralisé un mode de facturation basé sur le « Coût Paramètre Prescrit Rendu », ou « Coût Patient Rendu » : alors que jusqu'il y a peu, la logique de raisonnement économique était basée sur la commande/facturation des équipements, des unités de réactifs et consommables ; les acteurs du secteur raisonnent de plus en plus en terme de résultat « patient » rendu au clinicien pour chacun des paramètres testés. Ce nouveau modèle induit le transfert exclusif des risques économiques aux fournisseurs, l'industriel devant dès lors garantir l'avance financière de tous les équipements, les réactifs et les consommables et n'étant rétribué par le laboratoire qu'une fois les actes facturés aux patients.

Enfin, les laboratoires de biologie médicale ont fait évoluer leurs plateaux techniques vers davantage de robotisation et d'automatisation, appelant les industriels à s'adapter à ces nouvelles demandes. Ces derniers ont dû faire évoluer, d'une part, leurs solutions techniques afin de pouvoir renouveler le parc de leurs clients, demandeurs de machines à forte cadence, de connexion inter site mais aussi leurs propres organisations : notamment en diminuant les effectifs de vente pur, la tendance étant à la baisse en nombre de plateau technique.

1.5 Prescription et remboursement en France

Contrairement au secteur du médicament, ce ne sont pas les kits de diagnostic qui sont prescrits par le médecin (en dehors de certains autotests) mais l'analyse en elle-même qui est prescrite (par exemple un dosage de cholestérol). Cette analyse est réalisée par le laboratoire de biologie médicale grâce à un DMDIV qu'il choisit au sein de l'offre multiple de trousse proposées par les différents industriels. Et c'est bien l'acte d'analyse lui-même, et non le dispositif permettant de réaliser cet acte, qui est facturé puis remboursé au patient dans le cadre d'une prise en charge partielle ou totale par l'assurance-maladie. On a ici une parfaite illustration du fait que le DMDIV est l'outil de la biologie médicale.

1.5.1 Le cas des actes remboursés

En secteur privé, l'acte est régi par des nomenclatures spécifiques : d'une part la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM), d'autre part la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Ces nomenclatures fixent la liste, les conditions de prise en charge et la tarification des actes remboursables. En secteur public, le coût des analyses est inclus dans le prix de remboursement des journées d'hospitalisation, dans le cadre des Groupes Homogènes de Séjour.

La figure ci-après propose une vision schématique des différentes étapes amenant à la prise en charge d'une acte diagnostic en France, lequel sera réalisé *via* un DMDIV disponible sur le marché. Les organismes impliqués sont les suivants :

- L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), est une instance qui regroupe les trois principaux régimes d'assurance maladie (le régime général, la Mutualité sociale agricole (MSA) et le RSI ou régime des indépendants). Elle a été créée en 2004. Son rôle est de définir non seulement quelles prestations de santé sont admises au remboursement et à quel taux de prise en charge. L'UNCAM est aussi responsable de la politique conventionnelle menée avec les professionnels de santé libéraux.
- La Haute Autorité de Santé (HAS), *via* ses commissions spécialisées formule une recommandation en prenant en compte les aspects cliniques (c'est le rôle de la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé ou CNEDiMTS) mais aussi économique (c'est alors La Commission Évaluation Économique et de Santé Publique dit CEESP qui entre en jeu). La CNEDiMTS est le pendant de la commission de transparence des médicaments pour les DM ; elle évalue le Service Attendu (SA) d'un acte ou d'une prestation dans chacune de ses indications diagnostiques ou thérapeutiques en prenant

en compte 2 critères majeurs : l'intérêt diagnostique et son intérêt de santé publique attendu. La recommandation finale est formulée par le biais de 2 paramètres le Service Attendu (SA) et l'Amélioration du Service Attendu (ASA), I à V (I : amélioration majeure – V : pas d'amélioration).

- La Commission de hiérarchisation des actes de biologie médicale (CHAB)) se prononce sur l'évolution de la composition de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et sur le prix des actes remboursés aux laboratoires de biologie médicale privés. Elle est composée paritairement de représentants des syndicats de biologistes médicaux privés et de représentants de l'UNCAM. Elle a pour vocation à formuler une recommandation à l'UNCAM.

L'ensemble de ces avis est ensuite pris en compte par l'UNCAM qui décide ou non d'inscrire l'acte à la nomenclature et de sa tarification. L'UNCAM consulte également l'Union Nationale des Organismes d'Assurance Maladie complémentaire (UNOCAM) sur l'inscription au remboursement des actes et prestations (dans un délai de 6 mois).

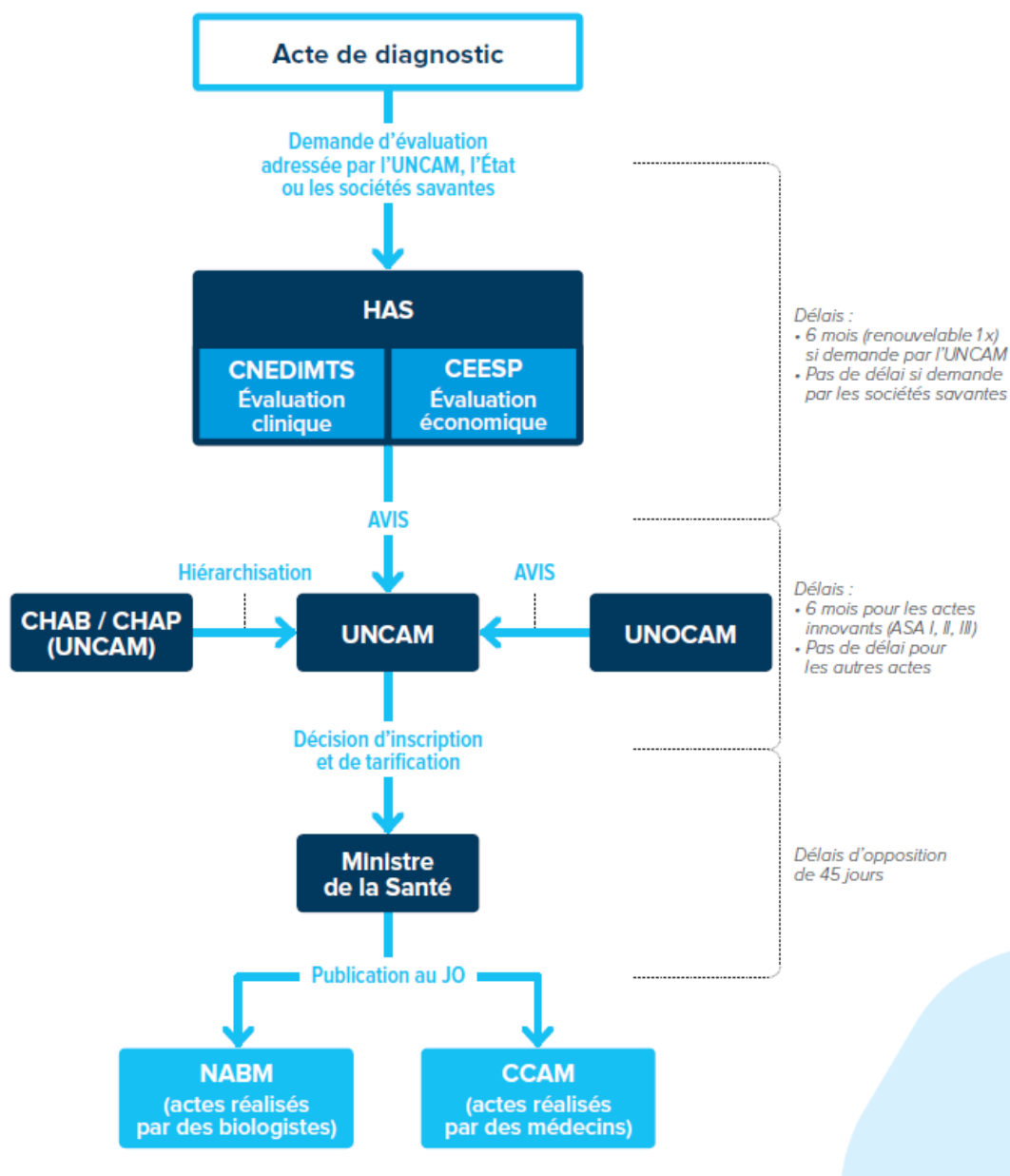


Figure 14: Prix et remboursement des DMDIV [1]

1.5.2 Le cas des actes hors nomenclature et des actes innovants

Un acte non pris en charge par la sécurité sociale est dit hors nomenclature. Le prix facturé sera donc à la charge du patient ou de sa mutuel.

Pour les actes de biologie médicale et d'anatomopathologie innovants (et donc aux sens large les dispositifs innovants) un système transitoire peut être mis en place. Il s'agit du référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN). Mis en place par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) dans le cadre du développement de l'innovation en santé, le RIHN, véritable pilier de soutien à l'innovation, permet une prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants de biologie médicale

et d'anatomopathologie[15]. Le principe est très similaire à celui des autorisations temporaires d'utilisation pour les médicaments. Pour être éligible, l'acte doit présenter les caractéristiques suivantes :

- Présente un caractère innovant
- Est décrit sous forme d'acte global
- Peut, s'il est prescrit en établissement de santé, être financièrement pris en charge de manière transitoire au titre de la dotation des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI)³
- Fait l'objet d'un recueil prospectif et comparatif de données cliniques ou médico-économique
- Est dispensé de l'obligation d'accréditation.

Le RIHN est mis à jour annuellement.

³ Dotation nationale de financement des MIGAC (missions d'intérêt général d'aide à la contractualisation).

2 Procédure d'accès au marché des DMDIV en Europe : Le marquage CE – Selon la Directive 98/79/CE

2.1 Historique et fondamentaux de la directive

2.1.1 La nouvelle approche

En 1957 la Communauté économique européenne est créée. Précurseur de l'Union européenne, son but est d'établir une « *union sans cesse plus étroite entre les peuples européens* » et de mettre en place un marché intérieur où les biens, les services, les capitaux et les travailleurs circulent librement. La toute nouvelle Commission européenne est chargée d'élaborer les Règlements et les Directives fixant les règles communes permettant cette libre circulation.

Vingt-cinq ans plus tard, au début des années 1980, le système a besoin d'un nouveau souffle. La Commission européenne le constate qu'en dépit de la cinquantaine de directives déjà adoptées, des entraves techniques aux échanges persistent car les Etats membres conservent un grand nombre de règles et de normes divergente. C'est dans ce contexte que le principe de « nouvelle approche » en matière d'harmonisation technique et de normalisation a été mis au point en 1985. Il correspond à une nouvelle méthode d'élaboration des textes législatifs qui se base sur les 5 principes suivants :

- L'harmonisation des législations nationales est limité aux exigences essentielles de sécurité des produits mis sur le marché.
- Le respect des exigences essentielles est obligatoire pour pouvoir accéder au marché européen
- Des organismes européens agréés sont chargés de définir les spécifications techniques à destination des professionnels pour que ces derniers puissent développer des produits en accord avec les exigences essentielles.
- Ces spécifications prennent la forme de norme. Ces normes européennes dites « harmonisées », viennent en soutien aux textes élaborés selon la nouvelle Approche. Elles décrivent des solutions permettant d'atteindre les objectifs fixés dans les exigences essentielles. Le respect d'une norme est donc un moyen d'atteindre un résultat décrit par une exigence.
- Les administrations doivent reconnaître aux produits fabriqués conformément aux normes européennes une présomption de conformité aux exigences essentielles établies par la directive.

A l'inverse des anciennes directives, qui imposaient aux fabricants des dispositifs techniques précis et stricts, le concept de nouvelle approche permet d'harmoniser les législations des Etats membres tout en laissant le choix aux entreprises des moyens techniques pour les appliquer dans la fabrication de leurs produits. Ainsi, les directives fruit de ce nouveau concept fixent de manière réglementaire et obligatoire des exigences essentielles de sécurité, de santé, d'environnement et de protection du consommateur pour les produits fabriqués dans l'Union européenne et dans les autres Etats de l'Espace Economique Européen comme la Norvège ou l'Islande.

Les directives relatives respectivement aux Dispositifs médicaux (93/42/CEE) et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (98/79/CE) ont été élaborées selon cette nouvelle approche.

2.1.2 L'approche Globale

La nouvelle approche a été complétée par l'approche globale (en matière de certification et d'essais), qui définit les modalités générales de preuve de conformité. Elle fixe notamment des lignes directrices générales et des procédures détaillées en matière d'évaluation de la conformité qui doivent être utilisées dans les directives « nouvelle approche ». Ainsi, l'évaluation est divisée en plusieurs « modules » qui diffèrent selon la phase de développement du produit, le type d'évaluation en cause, ainsi que la personne procédant à l'évaluation. On retrouve par exemple le contrôle interne de la fabrication, l'examen "CE" de type et l'assurance qualité production.

Les modules sujet à évaluation selon cette approche globale sont récapitulés ci-dessous (A-H):

- **A) Contrôle interne de la production** : Porte sur le contrôle interne de la conception et de la production. Ce module n'exige pas l'intervention d'un ON.
- **B) Examen CE de type** : Porte sur la phase de conception et doit être complété par un module prévoyant l'évaluation en phase de production. L'attestation d'examen CE de type est délivrée par un ON
- **C) Conformité au type** : Porte sur la phase de production et complète le module précédent. Fournit la conformité au type décrit dans l'attestation d'examen CE de type délivrée en vertu du module B. L'intervention d'un ON n'est pas exigé pour ce module.
- **D) Assurance de la qualité production** : Porte sur la phase de production et complète le module B. Inspiré de la norme ISO 9002 relative à l'assurance qualité, avec l'intervention d'un ON chargé d'approuver et de contrôler le système qualité mis en place par le fabricant pour la production, le contrôle finale du production et les essais.

- **E) Assurance de la qualité des produits** : Porte sur la phase de production et complète le module B. Inspiré de la norme ISO 9003 relative à l'assurance de la qualité, avec intervention d'un ON chargé d'approuver et de contrôler le système qualité mis en place par le fabricant pour le contrôle final du produit et les essais.
- **F) Vérification sur produits** : Porte sur la phase de production et complète le module B. Un ON contrôle la conformité au type décrit dans l'attestation d'examen CE de type, délivrée en vertu du module B et délivre un certificat de conformité.
- **G) Vérification à l'unité** : Porte sur les phases de conception et de production. Chaque produit individuel est examiné par un ON qui délivre un certificat de conformité.
- **H) Assurance de la qualité complète** : Porte sur les phases de conception et de production. Inspiré de la norme ISO 9001 relative à l'assurance de la qualité avec intervention d'un ON chargé d'approuver et de contrôler le système qualité mis en place par le fabricant pour la conception, la fabrication, le contrôle final du produit et les essais.

2.2 Le marquage CE

Le marquage CE est le symbole visuel qui atteste qu'un produit est conforme aux exigences essentielles qui lui sont applicables. Par exemple, le marquage CE sur un DMDIV indique que ce dernier est conforme aux exigences décrites dans l'Annexe 1 de la directive 98/79/CE.

Ce marquage est l'étape finale d'un processus de certification qui permet la libre circulation des produits sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne. Les grandes étapes du marquage CE appliqué aux produits de la « nouvelle approche » sont résumés schématiquement dans la figure ci-après:



Figure 15: Obtention du marquage CE : les étapes clés

Nous verrons plus en détails chacune des étapes décrites dans ce schéma dans les sections suivantes.

2.3 Structure et points clés de la directive

La transposition de la directive européenne relatives aux DMDIV en droit français est effective depuis le 1^{er} Mars 2001 *via* l'ordonnance n° 2001-198. Elle s'applique à l'ensemble des pays membre de l'UE ainsi qu'à la Suisse et la Norvège.

Le tableau suivant décortique les thèmes abordés selon la section de la directive. Il s'agit en quelque sorte de la carte de visite de la directive.

Tableau 1: sections et points clés de la directive

Articles	Thèmes	Annexes
1	Champ d'application, définitions	
3	Exigences essentielles	I
4	Libre circulation (problème /thème des langues)	
5, 6, 7	Normes, spécifications techniques	
2, 8, 11, 13, 18, 20	Contrôle du marché par les Etats membres	
9, 14	Classification des dispositifs	II
	Procédures d'évaluation de la conformité	III, IV, V, VI, VII, VIII
10, 12	Enregistrement des fabricants, Banque de données européenne	
15	Organismes notifiés	IX
16, 17	Marquage CE	X

2.3.1 Tenue des exigences essentielles

Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle sorte qu'ils répondent aux exigences essentielles définies dans l'Annexe I de la directive 98/79/CE. Les exigences portent notamment sur les points suivants :

- La sécurité des patients, des utilisateurs et des biens
- La réduction des risques (infection, blessure, chocs électriques, explosion, rayonnements...)
- L'atteinte des performances pendant toute leur durée de vie (état de l'art en termes de sensibilité, spécificité, répétabilité, reproductibilité, limite de détection...)
- La traçabilité des dispositifs
- L'information aux utilisateurs (description précises des requis en matière d'étiquetage et de notice).

2.3.2 Classification des DMDIV selon la directive

On distingue 4 classes de DMDIV, introduit dans l'annexe II ; ces dernières sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2: Classification selon la directive

Classe	Caractéristiques	Exemples
DMDIV de l'annexe II, Liste A	Dispositifs pour transplantations et transfusions sanguines	Diagnostic du VIH, Groupe sanguin (A, B, O)
DMDIV de l'annexe II, Liste B	Dispositifs à risques moins Élevés que ceux de la liste A, mais présentant des risques critique pour le patient	<ul style="list-style-type: none"> - Détection d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires - Infections congénitales : Rubéole, Toxoplasmose - Maladie héréditaire : Phénylcétonurie - Infections : Cytomégalovirus, Chlamydia - Groupes tissulaires HLA : DR, A et B - Marqueur tumoral : PSA - Evaluation du risque de trisomie 21 - Autodiagnostic de mesure de la glycémie
DMDIV d'autodiagnostic	Dispositifs destinés à être utilisés par le patient	Test de grossesse, d'ovulation, Bandelettes urinaires
Autres DMDIV	Ne relevant pas des classes suscités	Instrument de laboratoire, Réactifs ne relevant d'aucune des autres catégories

Il faut également distinguer le cas des dispositifs en évaluation, qui relève de l'annexe VIII. Ce terme s'applique à tous les dispositifs en phase de développement et évalués à l'extérieur de l'entreprise, dans le cadre de l'évaluation externe des performances (pour les besoins d'une étude clinique par exemple). Il s'agit de produit non marqué CE pour lesquels il est néanmoins obligatoire de notifier l'évaluation en cours à l'autorité compétente national en transmettant entre autre :

- Une description détaillée de l'identité du dispositif
- Le plan d'évaluation, avec entre autre les objectifs attendus, le nombre de dispositifs exact inclus dans l'étude.
- La liste des laboratoires/sites d'étude et les personnes responsables de l'évaluation

- La durée et les dates clés (entre autre début et fin d'étude)
- la déclaration de conformité à la directive particulièrement pour ce qui concerne la santé et la sécurité (gestion des risques).

En sus, l'entreprise s'engage à conserver toute la documentation concernant le dispositif à la date de l'évaluation, pendant 5 ans minimum après la fin de l'évaluation.

Nous verrons dans la section suivante que la classe du dispositif a une influence prépondérante en ce qui concerne le processus d'obtention du marquage CE.

2.4 Le marquage CE comme preuve de conformité et de sécurité

La procédure d'évaluation de la conformité des DMDIV est divisée en plusieurs modules et varie en fonction de la classe du dispositif. Toutes ces procédures sont décrites dans les annexes III à VIII de la directive 98/79/CE. La figure ci-dessous propose une vision schématique des étapes nécessaires afin d'accéder à la certification selon la classe du dispositif. Les requis varient fortement en fonction de la classe du dispositif:

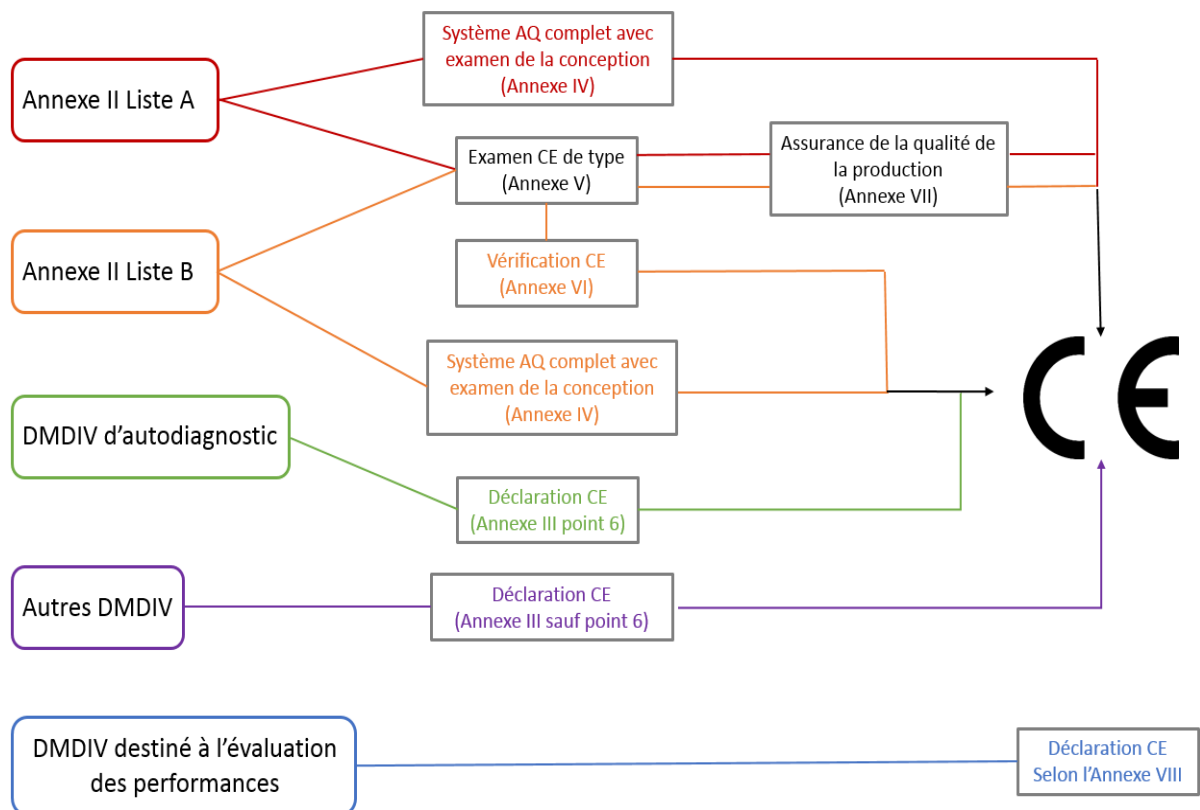


Figure 16: Marquage CE en fonction de la classe du dispositif

On retrouve ainsi les différents modules décrits dans l'approche globale:

➔ **Système complet d'assurance de la qualité (Annexe IV)**

C'est une procédure selon laquelle le fabricant met en œuvre un système qualité approuvé pour la conception, la fabrication, l'inspection finale des produits et les essais. Le fabricant est soumis, sous la responsabilité d'un organisme notifié, à la surveillance CE qui a pour but de vérifier que le fabricant remplit correctement les obligations découlant du système qualité. La norme applicable en matière de système de management de la qualité du fabricant pour les DM est la norme ISO 13485. Pour un fabricant, un distributeur, un sous-traitant être certifié ISO 13485 est un moyen de prouver qu'il est en phase avec les exigences de l'Annexe IV de la directive.

➔ **Examen CE de type (Annexe V)**

Le fabricant présente à l'organisme notifié un échantillon représentatif du produit, ou « type », accompagné de la documentation technique justificative afin de lui permettre de vérifier que le « type » satisfait aux exigences essentielles de la directive. Cette évaluation peut inclure des essais (par un ON ou un laboratoire agréé) selon les normes et les caractéristiques spécifiées par le fabricant. Si l'examen est concluant, l'organisme notifié émet un certificat d'examen CE de type.

➔ **Assurance de la qualité de la production (Annexe VII)**

Le fabricant observe, pour la fabrication des produits, un système qualité approuvé par un organisme habilité et se soumet, dans la mise en œuvre de ce système, à la surveillance de cet organisme.

➔ **Vérification CE (Annexe VI)**

Cette étape vise à assurer que le processus de production d'un produit est assez robuste pour que les produits fabriqués soient toujours conformes aux exigences de la directive et au type décrit dans le certificat d'examen CE.

La vérification CE consiste en un examen des produits par un organisme habilité (ON dans la majorité des cas). Celui-ci vérifie par des moyens de contrôle et essais appropriés les lots sont bien conformes. Si tel est bien le cas, l'organisme notifié appose ou fait apposer (par le fabricant) son numéro d'identification sur chaque produit et établit une attestation de conformité écrite relative aux essais effectués. Deux grands moyens sont décrits dans la directive pour effectuer cette vérification :

- La vérification par contrôle et essai de chaque produit : tous les produits d'un lot sont testés individuellement.

- La vérification statistique : un ou plusieurs échantillons sont prélevés au hasard dans chaque lot ou dans un lot isolé choisi au hasard.

→ **Déclaration CE de conformité (Annexe III)**

La déclaration de conformité est un document officiel par lequel le fabricant atteste par écrit de la conformité du dispositif mis sur le marché à l'ensemble des dispositions réglementaires auxquelles il est soumis et par lequel il engage donc sa responsabilité. Le document doit être tenu à la disposition des autorités dans l'éventualité d'un contrôle jusqu'à 5 ans après la fabrication de la dernière unité produite. Sa durée de validité est également de 5 ans.

→ **Les spécifications techniques communes (STC)**

Elles sont élaborées pour les DMDIV figurant à l'annexe II, liste A. Ces STC établissent de manière appropriée les Critères d'évaluation et de réévaluation des performances, les critères de libération de lots et les méthodes et matériaux de référence à utiliser par les fabricants. Ces derniers sont dans l'obligation de respecter les STC ou sinon de démontrer qu'ils suivent des standards équivalents.

→ **L'auto certification**

On remarque que pour les « autres DMDIV » et les « DMDIV destinés à l'évaluation des performances » l'intervention d'un ON n'est pas requis. L'obtention du marquage CE se fait alors *via* une « auto certification ». Par ce biais, le fabricant engage sa responsabilité et garantit que son produit est bien conforme à l'ensemble des exigences qui lui sont applicables. Il n'est pas dispensé de maintenir une documentation technique à jour et peut ponctuellement se faire auditer par un ON. Seule une déclaration de conformité (selon l'Annexe III) est requise. Elle doit être renouvelée tous les 5 ans.

2.4.1 Les acteurs du marquage

→ **Autorité Compétente[16]**

En France, en matière de DMDIV, c'est l'ANSM qui est l'autorité compétente. Elle se charge de la surveillance du marché, par le biais de mesure de réactovigilance et des inspections. Dans la procédure du marquage CE, l'ANSM est responsable de la désignation et de la surveillance des organismes notifiés implantés sur le territoire français. C'est aussi l'ANSM qui reçoit les notifications de commercialisation pour les nouveaux produits des fabricants français. En outre, L'agence peut aussi faire arbitrage en cas de litige d'interprétation entre l'organisme notifié et le fabricant, notamment pour les questions de classification des DMDIV. En définitive, elle n'est que peu impliquée dans la mise sur le marché du dispositif médical puisque cette tâche est en grande majorité assumée par les ON (quand la classe du

dispositif l'exige). On retrouve cette organisation dans les autres pays d'Europe, avec l'agence de santé local qui assume les mêmes responsabilités que l'ANSM en France.

→ Les organismes notifiés (ON)

L'accès au marché de certaines catégories de DMDIV nécessite l'intervention d'un organisme notifié. C'est le cas pour les dispositifs décrits dans :

- La liste A : dispositifs de détermination de certains groupes sanguins, tests de dépistage de maladies infectieuses qui sont à risque élevé pour le patient.
- La liste B : dispositifs servant au diagnostic de maladies héréditaires ou encore à la détermination de groupes tissulaires.
- Certains dispositifs destinés à l'autodiagnostic

La mission principale des ON est d'évaluer la conformité du DIV en se basant sur les exigences essentielles de la catégorie de risque à laquelle il appartient, afin que le fabricant puisse y apposer le marquage CE. À la fin de la procédure, l'ON délivre un certificat de conformité au fabricant qui est valable cinq ans.

Les ON sont nommés par les autorités compétentes local (ex : en France l'ANSM). Afin d'être éligibles, ils doivent remplir un certain nombre de critères énoncés dans l'Annexe IV de la directive DIV. Ces derniers sont relatifs aux moyens techniques, à l'expérience et les connaissances du personnel ainsi que l'indépendance de l'organisation. Ils ne sont pas spécifiques du type de DM mais sont certifiés sur un domaine d'activité précis. Après sa notification la Commission Européenne lui attribue un numéro d'identification à 4 chiffres. En France, le seul ON habilité à effectuer des contrôles sur les DM, les DMIA et les DIV est le LNE-GMED (numéro 0459). Au total en 2019, 22 ON sont habilités à évaluer des DMDIV au sein de l'UE. La liste des ON habilités est disponibles à l'adresse suivante http://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.print&refe_cd=98%2F79%2FEC [consulté en Juillet 2019].

Il est important de préciser que le fabricant d'un dispositif médical a le choix entre tous les organismes notifiés par les États membres compétents pour son dispositif médical. Il n'est en aucun cas contraint de faire évaluer son dispositif par un organisme notifié établi dans le même État membre que lui.

➔ Le Fabricant et ses responsabilités

Tel que définie dans la directive, Le Fabricant est la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne. Il doit vérifier que son produit entre dans la définition du DIV et appliquer les règles de classification. C'est au fabricant qu'incombe la responsabilité de prouver qu'il est conforme aux exigences de la directive DIV selon la classe de son dispositif ; c'est pourquoi c'est lui qui rédige la documentation technique associée.

2.4.2 Le Dossier Technique comme preuve de la conformité

Quelle que soit la classe du DMDIV, le fabricant est tenu de rédiger un dossier technique (DT). Ce dernier a pour but de démontrer la conformité réglementaire [aux exigences essentielles de la directive DIV].

Le format qui tend à s'imposer est le format STED (*Summary TEchnical Documentation*). Finalisé en 2011 par le GHTF (*Global Harmonization Task Force*, depuis renommé depuis *L'International Medical Device Regulators's Forum* (IMDRF)). Créé en octobre 2011 afin de remplacer le GHTF, l'IMDRF oeuvre pour faire converger la législation en matière de DM dans le monde. Les principaux adhérents sont à l'heure actuelle l'UE (représentée par la Commission), les Etats-Unis, le Japon, le Canada, le Brésil, l'Australie, la Chine (en cours de confirmation), la Russie (en cours de confirmation) et l'Organisation mondiale de la santé (en tant qu'observateur).

Le format STED est destiné à servir de base aux soumissions électroniques de dossiers en vue de l'enregistrement des DM et DMDIV dans les différentes régions du monde. Il propose un tronc commun pouvant servir de base à l'élaboration de la documentation technique.

Plus récemment, l'IMDRF a publié en mars 2018 des « Tables des matières » destinés à servir de base aux soumissions électroniques de dossiers en vue de l'enregistrement des DM dans les différentes régions du monde.

La table est articulée autour de 6 grands chapitres :

- Le chapitre 1 rassemble les informations administratives
- Le chapitre 2 précise le contexte de la soumission
- Le chapitre 3 traite des performances non cliniques

- Le chapitre 4 des études cliniques
- Le chapitre 5 des informations promotionnelles et de l'étiquetage
- Le chapitre 6 compile les informations relatives au système qualité du fabricant

Alors que le format « STED » ne constitue qu'un socle commun pour la structure des dossiers à présenter aux autorités d'enregistrement dans les différentes régions du globe, les tables des matières récemment publiées par l'IMDRF ont une ambition bien plus large, puisqu'elles visent à intégrer également toutes les exigences spécifiques de chaque région. Par essence plus exhaustives, elles ont de ce fait pour vocation à être utilisées avec des matrices de classifications émises par les autorités réglementaires des régions concernées. Ces dernières indiquent de façon claire si une rubrique est exigée, optionnelle, non exigée, exigée sous certaines conditions, etc.

2.5 Conclusion – Réflexion

Basée sur la nouvelle approche dont le but premier est de promouvoir la libre circulation au sein de l'UE, la directive 98/79/CE, est souvent critiquée comme promouvant la libre circulation des biens au détriment de la sécurité des utilisateurs finaux. En effet, les textes basés sur ce concept limitent l'intervention des états membres au strict nécessaire.

Bien qu'il engage sa responsabilité, le cadre réglementaire imposé par la directive permet au fabricant de jouir d'une grande liberté quant à son dispositif médical. En définissant lui-même l'usage final de son produit, il a le pouvoir d'en déterminer la qualification mais aussi la classe, ce qui influence grandement la procédure d'évaluation de la conformité. Il ne peut pas être exclu qu'un fabricant choisisse volontairement de définir la destination de son dispositif de façon à ce que celui-ci soit soumis à des règles moins contraignantes, voire qu'il attribue à son dispositif médical une classe volontairement erronée. Ainsi, la logique même des directives peut être à l'origine de comportements qui ne sont pas toujours en faveur d'une plus grande sécurité en laissant par exemple la grande majorité des DMDIV accéder au marché sans certification préalable par un ON.

La méthode de classification en elle-même pose aussi certaines questions : en ne faisant pas intervenir d'ON pour la grande majorité des DMDIV on pourra encore une fois reprocher au système de laisser un degré de liberté trop important au fabricant.

Les limites du cadre juridique actuel concernent aussi les dispositifs soumis à l'évaluation par un ON. En effet, de par leur statut, les ON sont liés par un accord « commercial » vis-à-vis des fabricant. Cette

relation entre les 2 entités [l'évaluateur d'un produit en vue de sa mise sur le marché est en même temps le prestataire du fabricant de ce produit] est pour le moins surprenante et peut amener à se questionner concernant l'indépendance et l'impartialité de l'évaluation. Il y a dans ce cas une certaine incohérence entre l'objectif annoncé de sécurité et de santé publique et les moyens juridiques de contrôles prévus. Cela n'est par exemple absolument pas le cas dans le domaine du médicament.

De plus, les États membres ont seulement l'obligation générale de garantir que les organismes notifiés qu'ils ont désignés se conforment en permanence aux exigences des directives. Pour autant, l'appréciation de ces critères n'est pas uniforme entre tous les États membres (du fait même du statut du texte européen qui nécessite une transposition en droit national), si bien qu'il existe potentiellement autant de systèmes nationaux de désignation et de surveillance de ces organismes que de pays membres de l'UE. Dans ces conditions, un niveau uniforme d'évaluation et de sécurité des dispositifs médicaux n'est pas garanti au sein même de l'Union européenne.

L'ensemble de ces limites et les scandales récents dans le monde du DM (on pense notamment au scandale des prothèse PIP) au sens large ont rendu nécessaire une profonde refonte de la régulation qui a abouti au règlement 2017/7545 et 2017/746. Nous verrons dans la partie suivante les nouveautés et les changements apportés plus particulièrement par le nouveau règlement DMDIV (2017/746).

3 Un nouveau cadre réglementaire pour les DMDIV en Europe : les apports du Règlement CE 2017/746

Le nouveau règlement apporte des nouveautés sur 2 grands aspects. D'une part en terme de droit, puisque l'on passe d'une directive à un règlement. Mais aussi en terme de contenu, *via* des textes plus explicites, précis et des nouvelles mesures. Dans cette partie nous nous attarderons sur les nouveautés apportées par le nouveau règlement, son impact sur l'ensemble du secteur et les défis liés à son implémentation.

3.1 Vue d'ensemble : historique, enjeux et grandes lignes

3.1.1 Origine

L'idée d'une refonte profonde de la réglementation concernant les DM et les DMDIV a été lancée dès la mise en œuvre de la révision partielle de la directive 93/42/CEE (scope DM) par la directive 2007/47 CE. Cette dernière apporte des précisions concernant les preuves cliniques à fournir et la surveillance post commercialisation.

Ce travail de mise à jour a été amorcé dès 2008 ; il a abouti à la création de deux règlements distincts, respectivement 2017 /745 pour les DM et 2017/746 pour les DMDIV. Plus détaillés, plus précis et plus lisibles, le règlement est découpé en 113 articles et 15 annexes pour les DMDIV. De plus, s'agissant d'un règlement, aucune transposition dans le droit national n'est requise, ce qui le rend de facto applicable dans l'ensemble de l'UE. Cela permet en outre de limiter l'impact des transpositions en droit national qui peuvent être sujette à interprétation. comme c'est le cas pour les directives.

3.1.2 Grandes mesures

La législation conserve les fondamentaux de la nouvelle approche dite de marquage CE, tout en la renforçant considérablement dans tous ses aspects. Elle propose notamment[17]:

- Beaucoup plus de transparence, par la mise en place d'une base de données européennes en partie d'accès public (la base EUDAMED) et de l'identifiant unique (UDI) pour plus de traçabilité et de suivi post commercialisation de chacun des DMDIV.

- Une mise en œuvre harmonisée dans l'ensemble de l'UE, notamment par la création d'un groupe de coordination des autorités compétentes autour de la Commission européenne : le GCDM. Il s'agit d'un comité d'experts composé de personnes désignées par les États membres pour leur fonction et leur expertise. Sa principale mission est d'assurer une application harmonisée du présent règlement. Par exemple, c'est au GCDM qu'il reviendra d'aiguiller la commission européenne sur le fait « *qu'un produit donné ou une catégorie donnée ou un groupe donné de produits répond ou non aux définitions de « dispositif médical de diagnostic in vitro » ou d'« accessoire de dispositif médical de diagnostic in vitro».* »[4]
- Des organismes notifiés dont l'implication dans l'évaluation de la conformité est renforcée (car désormais près de 70% des DMDIV devront passer par un ON pour obtenir le marquage CE) et plus homogènes (ils restent désignés nationalement mais sur la base d'une expertise européenne conjointe dite de *joint assessment*).
- Une refonte totale de la classification, dorénavant basé sur le niveau de risque et structuré sur 4 niveaux
- Une surveillance renforcée après mise sur le marché, *via* la mise en place d'une base de données européenne des incidents et la nécessité d'établir des rapports périodiques actualisé de sécurité (PSUR) faisant la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance après commercialisation pour les DMDIV de classe C et D.
- Un renforcement des exigences concernant les preuves et performances cliniques à apporter afin d'obtenir le marquage CE d'un produit.

Il est important de noter qu'aucune disposition de la directive n'a été supprimée. Nous étudierons plus en détail ces changements dans les sections suivantes.

3.1.3 Entrée en vigueur – dates clés

Publié le 26 mai 2017, le règlement 2017/746 est assorti d'une période de transition de 5 ans avant sa pleine entrée en application le 26 mai 2022. Cette période permettra une entrée en application en douceur. En théorie, pendant cette période, les produits certifiés selon la directive et selon le règlement pourront être amenés à coexister. Cependant en pratique, et notamment car les ON ne sont encore pas désignés sous le règlement, cette situation n'a pas encore été rencontré (Juin 2019).

A partir de mai 2022, les nouveaux certificats devront être émis selon le règlement ; et à partir de mai 2024 les certificats établis selon la directive ne seront plus valables.

Certaines dispositions, de par leurs spécificités, ont leur propre date d'entrée en application. C'est par exemple le cas de l'article 100 qui traite des laboratoires de référence européen ou des dispositions concernant la base Eudamed. Nous reparlerons de ces 2 points dans les sections suivantes.

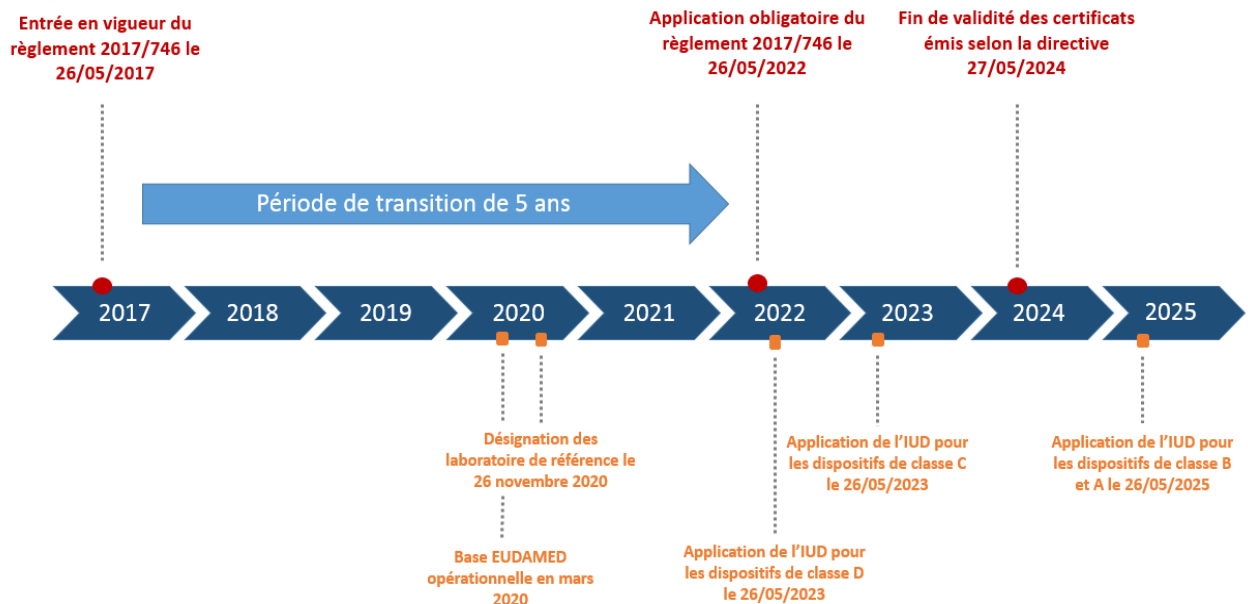


Figure 17: les dates clés de pour le règlement 2017/746

3.2 Les nouveautés

3.2.1 Définitions même du DMDIV

Via l'article 2 du règlement 2017/746, la définition du DMDIV a été élargie et clarifiée afin de couvrir dans son champ les tests diagnostiques dit compagnons ainsi que les logiciels. Un test compagnon est un test diagnostique qui permet de déterminer quel sous-groupe de patients est susceptible de bénéficier d'un traitement par une molécule donnée et quel sous-groupe ne l'est pas. Une thérapie utilisant ce type de test sera alors qualifiée de « ciblée ».

3.2.2 Concernant la documentation technique

L'IVDR est bien plus normative au niveau du contenu nécessaire de la documentation technique. La documentation technique est l'élément central qui permet d'attester de la conformité des dispositifs médicaux aux exigences qui leur sont applicables et de justifier ainsi le marquage CE. Tout dispositif médical quelle que soit sa classe, qu'il soit donc assujéti à une simple auto-déclaration du fabricant

ou à l'évaluation d'un organisme notifié, doit faire l'objet d'une documentation technique. Cette documentation est un élément essentiel puisqu'elle regroupe toutes les informations sur le dispositif dans tout son cycle de vie : depuis sa conception jusqu'à la fin de sa mise sur le marché, en passant par les étapes de production et de recueil des informations post-commercialisation. De plus, les exigences pour les systèmes de gestion de la qualité sont plus détaillées et devront être basées sur la norme ISO 13485:, qui a été réécrite et publiée en 2016, en tenant compte de l'IVDR et la réglementation des dispositifs médicaux 2017/745 (abrégé RDM ou MDR).

3.2.3 Une classification remaniée

Le règlement européen propose une modification majeure de la classification des DMDIV. Cette nouvelle classification s'appuie sur la classification proposée en 2008 par la « *Global Harmonization Task Force* » (GHTF). L'idée derrière cette refonte est de permettre une homogénéisation internationale des dispositifs et de fixer les procédures à respecter pour s'assurer de leur conformité. C'est la destination du diagnostic (au sens utilisation prévue) qui définit la classe du Dispositif et donc le risque individuel et populationnel encouru en cas de défaillance. Le Règlement 2017/746 bouleverse la classification des DMDIV en les répartissant en 4 classes : A, B, C et D (par risque croissant). La figure ci-dessous met en perspective l'évolution de cette classification et l'intervention des organismes notifiés en fonction de la classe :

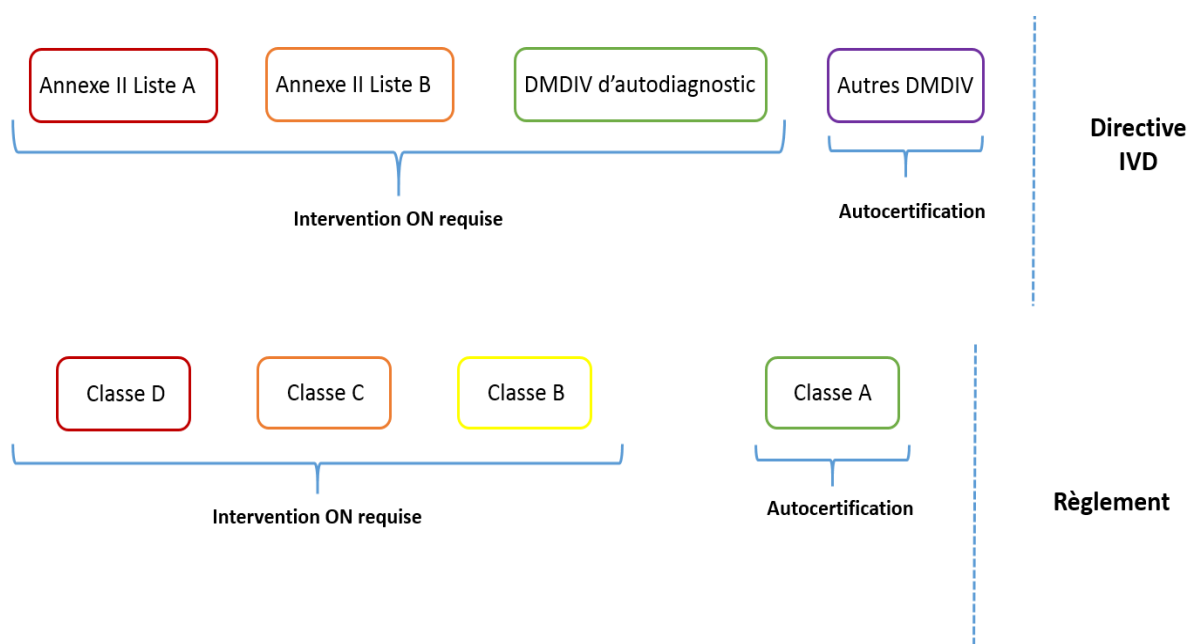


Figure 18: classification Directive vs Règlement

La classe du DMDIV définit les modalités d'évaluation de la conformité. Le schéma ci-dessus peut paraître trompeur car 3 classes sous les 2 systèmes législatifs font intervenir un ON. Cependant, les classes B, C et D englobent un panel de DMDIV bien supérieur ; Alors que sous la directive seuls 20% des DMDIV nécessitent ont recours à 'intervention d'un ON pour accéder au marché, lors de la pleine entrée en vigueur du règlement 2017/746 c'est environ 80 % des DMDIV nécessiteront un certificat de conformité délivré par un ON. En effet, avec le RDIV, seuls les dispositifs de classe A restent en auto certification.

L'annexe VIII du Règlement 2017/746 récapitule les règles de classification qui régissent les DMDIV. Au total 7 règles ont été élaborées. Le logigramme suivant résume de façon schématique la démarche à adopter afin de déterminer la classe d'un DMDIV.

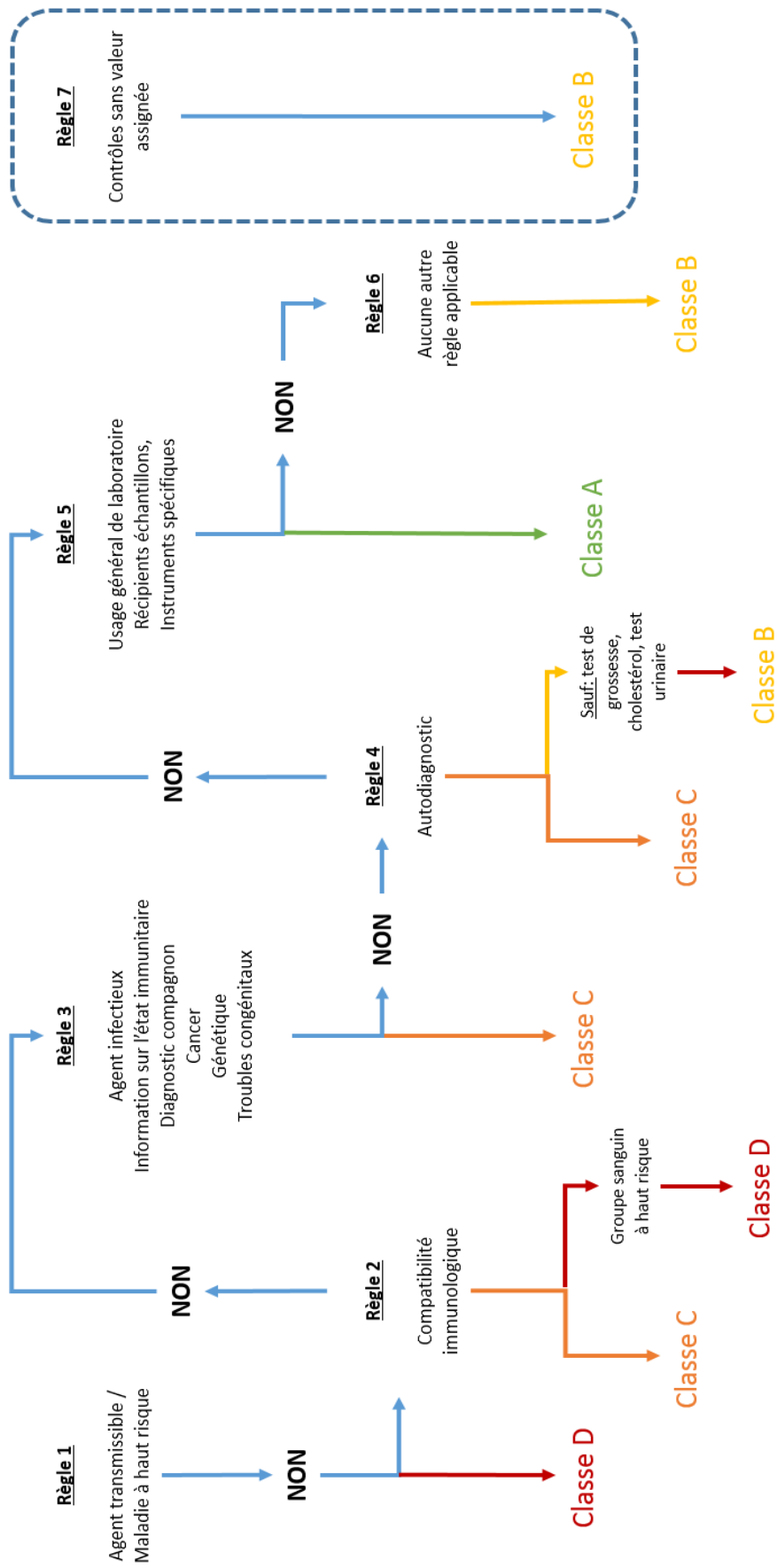


Figure 19: Logigramme décision classe selon règlement 2017/746

Quelques explications concernant ce logigramme :

- Pour chaque règle est sous-entendu le texte suivant : Dispositifs destinés à (+/- la détection de).
- Au niveau de la règle numéro 2, par compatibilité immunologique est entendu « *Les dispositifs destinés à être utilisés pour déterminer les groupes sanguins ou les groupes tissulaires afin de garantir la compatibilité immunologique du sang, des composants sanguins, des cellules, des tissus ou des organes destinés à la transfusion, à la transplantation ou à l'administration de cellules* »
- Au niveau de la règle 4, les tests urinaires englobent « [les test permettant] *la détermination du taux de cholestérol, ainsi que les dispositifs destinés à détecter la présence de glucose, d'érythrocytes, de leucocytes et de bactéries dans les urines* »

A noter qu'un groupe de travail dédié piloté par l'ANSM est en place. Il a pour vocation à mieux définir les règles de classification énoncées dans le règlement. Le fruit de ce travail sera présenté sous la forme d'un guide. En cas de doute, il sera toujours possible de recourir à l'avis d'un ON, d'une manière générale la tendance est qu'en cas de doute la classe la plus contraignante l'emporte.

3.2.4 Notion de personne chargée de veiller au respect de la réglementation

A l'image du pharmacien responsable dans l'industrie du médicament, l'article 15 du règlement introduit la notion de Personne Responsable pour la Conformité Réglementaire (PRRC). Ainsi, chaque fabricant devra nommer un PRRC garant que l'activité de l'entreprise dans son ensemble est en accord avec les standards qualité - réglementaire en vigueur. En outre, l'article insiste sur le fait que cette personne doit disposer de l'expertise requise dans le domaine de la réglementation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dans l'Union. Cette expertise est attestée par un diplôme relevant dans le domaine (pharmacien, ingénieur) assortie d'un certains nombres d'années d'expériences professionnel.

3.2.5 Une implication accrue des Organismes Notifiés (ON) dans l'évaluation de la conformité

Les ON ont un rôle clé dans la certification. Leur bon fonctionnement est indispensable pour garantir un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité ainsi que la confiance des citoyens dans le système. L'une des limites de la précédente directive est le faible contrôle exercé sur les ON. Le règlement opère un renforcement considérable des critères de supervision des ON qui passe par la mise en place des mesures suivantes :

- Les états membres sont rendus responsable et garant des exigences promulgués dans le règlement en ce qui concerne les ON établies sur leur territoire. Ce rôle est soit assumé directement par le ministère de la santé ou délégué à l'agence sanitaire locale.
- Pour chaque pays d'Europe sera désignée une Autorité Responsable des Organismes Notifiés (ARON). Il s'agira le plus souvent de l'agence nationale de sécurité sanitaire. En France c'est l'ANSM qui a ce statut.
- Une supervision européenne de la désignation et du contrôle des ON selon des critères précis et stricts est établi sera mise en place.
- De plus, il est prévu qu'une évaluation soit conduite tous les 3 ans afin de garantir le maintien des compétences des ON.

Ce changement réglementaire n'est pas sans conséquence pour le fabricant. Si aujourd'hui plus de la moitié des DMDIV n'ont pas l'obligation d'une accréditation par un ON, le règlement prévoit l'implication de ces derniers dès la classe B et même pour certains dispositifs de la classe A (au total 80% des DMDIV). Le niveau d'exigence d'évaluation de la conformité diffère en fonction des classes. Nous verrons dans le détail quels sont les requis en fonction de la classe du DMDIV dans une section dédiée.

3.2.5.1 Processus de désignation des ON

La désignation des ON est le premier enjeu fonctionnel du règlement. Il faut en effet un nombre suffisant d'ON désignés conformément au règlement avant la date d'application afin d'éviter une pénurie d'organisme accréditée qui serait synonyme de perte financière importante pour les industriels et de retard d'évaluation.

Le processus de désignation, se fait selon le schéma ci-dessous, en 3 phases[4] :



Figure 20: les étapes de désignation des ON

➔ **L'évaluation préliminaire consiste en :**

Le dépôt du dossier, qui introduit le périmètre de la demande d'accréditation et donc les dispositifs que l'ON sera à même d'évaluer. Afin de caractériser le type de DMDIV, ce sont les codes NBOG, qui sont utilisés. Cette codification est organisée en 2 grandes catégories complémentaires de codes :

- Une série de codes reflétant le design et l'indication du DMDIV
- Une série de codes dit horizontaux en rapport avec les spécificités du dispositif (technologie embarquée, spécificités nécessitant une expertise particulière pour pouvoir correctement faire usage du DMDIV...)

La recevabilité du dossier est étudiée sous 30 jours par l'ARON du pays concerné.

Une fois jugée recevable, le dossier est transmis à la commission européenne qui le transmet au groupement de coordination chargé des DM (GCDM). Sous 14 jours, un groupe de 3 experts en charge de l'évaluation de la candidature est désigné conjointement par la commission et le GCDM. Parmi ces 3 experts, au moins 2 doivent être de nationalité différents que le pays où l'ON est établi.

A noter qu'il est possible de déposer une candidature depuis le 27 novembre 2017 (date de la publication de la liste des codes NBOG spécifiant les catégories de DMDIV)

➔ **L'étape d'évaluation conjointe qui comprend :**

L'évaluation par le groupe d'expert dans un délai de 90 jours qui transmet son rapport à l'ARON. Cette dernière est complétée par une inspection sur site de l'ON, qui est réalisée par l'ARON. Si des manquements sont constatés, l'ON a la possibilité d'établir un plan d'actions pour y remédier.

L'ARON a ensuite à sa charge la rédaction du rapport final avec 2 principales données d'entrées :

- Du rapport du comité d'experts

- Du résultat de l'évaluation sur site

Ce rapport est ensuite soumis à la commission européenne, au GCDM et au groupe d'expert. Si les conclusions sont favorables, le rapport est accompagné d'un projet de désignation rédigé également par l'ARON. Par la suite, c'est au groupe d'expert que revient la responsabilité de donner une recommandation finale à la commission sur le rapport de l'ARON. Avis qui est transmis au couple Commission/GCDM. Le GCDM émet également un avis sur ce rapport.

➔ **La désignation selon l'article 38 du RDIV:**

La notification de désignation est un acte par lequel un État membre informe la Commission et les autres États membres qu'un ON répondant aux exigences a été désigné pour effectuer l'évaluation de la conformité conformément au règlement. Le dernier mot revient à l'ARON (en tenant bien entendu compte des avis respectifs du GCDM et du comité d'expert) qui communique la notification de désignation (ou son refus) à la commission européenne. Dans le cas où l'avis de l'ARON est fondamentalement différent des recommandations émises par le comité d'experts et/ou le GCDM, la décision doit être dûment motivée. Dès lors que la décision est rendue publique, la commission ou un état membre a 28 jours pour formuler une éventuelle objection. A l'issue de cette étape, le processus arrive à son terme et l'ON est habilité à mener à bien les missions pour lesquelles il a été désigné. Cette décision est ensuite renseignée dans une base de donnée : la base NANDO (*New Approach Notified and Designated Organisations*). Elle est effective un jour après sa publication dans la base.

3.2.5.2 Désignation des ON: une véritable course contre la montre

La procédure est longue pour les ON candidat à l'accréditation sous le règlement 2017/746. Selon une enquête de la Team NB (le syndicat des Organismes Notifiés auquel adhère 24 ON provenant de 12 pays différents); sur les 11 ON actuellement accrédité au titre de la directive 98/79/CE:

- 8 ont soumis leur candidature l'an dernier (2017) pour être désignés selon le Règlement DIV
- 3 projettent de le faire cette année (2018)

La diminution du nombre d'ON est donc un risque réel qu'on ne peut ignorer. Les conséquences seraient préoccupante pour les DMDIV qui ont subi une refonte complète de leur classification sous le Règlement. En effet, de nombreux DMDIV qui étaient « hors liste » et donc en auto-déclaration, vont passer en classe B, C ou D, ce qui implique l'intervention d'un ON dans le processus de marquage CE.

Ajoutons d'ailleurs que, hormis les communications de Team-NB dont les membres sont clairement identifiés », il règne une certaine opacité quant à la candidature des ON et à leur avancement dans la procédure de désignation. L'accréditation des 12 autres ON non affiliés à la team NB sera-elle renouvelée ? Va-t-on vers une pénurie d'ON ? Ce flou ne facilite pas la transition des fabricants, n'offrant que peu de visibilité sur la pérennité des ON.

3.2.5.3 Des mesures transitoires afin de palier au déclin potentiel du nombre d'ON

La notion de « fabricant orphelin » [15] a émergé récemment pour désigner les firmes clientes d'un ON qui ne peut pas conserver son accréditation, ou ne restera pas accrédité RDM et RDIV dans le futur selon les nouvelles réglementations européennes. Les clients de ces organismes certificateurs deviennent alors "orphelins" même s'ils disposent de certificats CE en cours de validité. En effet, le transfert des opérations à un autre organisme notifié peut ne pas être possible avant l'expiration des certificats.

L'ANSM apparaît comme une des autorités leader en Europe et propose des solutions qui tendent à être adoptées par le reste de la communauté européenne. Les firmes de dispositifs médicaux disposant de certificats CE valides dont les organismes notifiés cessent leur activité peuvent continuer à commercialiser leurs produits en Europe, selon l'ANSM, jusqu'au terme de validité initial de leur certificat, et « dans tous les cas » dans une limite de 12 mois après la "dénotification", soit l'arrêt de l'activité certificatrice par l'organisme (précédemment) notifié.

Toutefois, pour prétendre à une extension d'autorisation (pour "dénotification"), les fabricants ont au moins initié des démarches d'inscription auprès d'autres organismes notifiés et également transmis les documents suivants à l'ANSM :

- Liste des références de tous les DMDIV concernés par la dénotification, accompagnée des données des volumes de ventes et des états membres où ils sont commercialisés
- Copie des derniers certificats CE de tous les dispositifs concernés par la dénotification
- Attestation du fabricant que tous les dispositifs concernés demeurent en conformité avec les « exigences fondamentales »
- Désignation du nouvel organisme notifié sélectionné accompagnée d'une preuve que des démarches de certification avec la nouvelle entité ont démarré et la date prévue de finalisation

- Dès que possible, un rapport d'audit et le nouveau certificat délivré par le nouvel organisme notifié du fabricant

Cependant, l'ANSM indique que les fabricants avec des certificats expirés, ou dont les dates de validité des certificats ne se situent pas après la dénotification de leur organisme notifié, ne pourront pas bénéficier d'extension pour commercialisation.

Dans les cas où un dispositif est essentiel à la santé publique ou pour lequel aucun produit alternatif n'est disponible, l'autorité compétente évaluera au cas par cas l'octroi des extensions.

Ces mesures ont pour but d'éviter toute pénurie et de garantir une transition harmonieuse en garantissant un nombre suffisant d'ON désignés conformément au règlement avant la date d'application ; tout en conservant leur validité de désignation au titre de la directive et leur capacité à continuer à délivrer des certificats au titre de la directive. On observera donc un « Double régime » durant la période transitoire.

3.2.6 Le renouveau d'Eudamed - La banque de données européenne sur les dispositifs médicaux

3.2.6.1 La base de donnée avant le règlement

Actuellement, Eudamed, qui est l'acronyme pour *European DAtabank for MEdical Device*, tel qu'il est défini dans le complément à la directive 2010/227/UE (décision de la Commission du 19 avril 2010 relative à la banque de données européenne sur les dispositifs médicaux) a pour objet de renforcer la surveillance du marché en donnant aux autorités compétentes un accès rapide aux informations sur les fabricants, les mandataires, les dispositifs et les certificats, ainsi qu'aux données relatives à la vigilance. Elle vise à partager les informations sur les investigations cliniques et à uniformiser l'application desdites directives, notamment en ce qui concerne les exigences d'enregistrement. Ce n'est donc pas une nouveauté apportée par le règlement.

La base est uniquement alimentée par les autorités compétentes qui n'ont pas forcément les ressources nécessaire pour l'alimenter correctement. A l'heure actuelle, la base n'est pas conçue comme une source d'information accessible à un large public ; les fabricants n'y ont pas plus l'accès, ce qui résulte en une base incomplète et in fine peu opérationnelle. Les types de données dans l'actuel sont limités comme en témoigne le tableau ci-après :

Table 1 : Données requises base Eudamed [18]

Directive 98/79/CE	Données minimales requises pour la saisie dans la banque Eudamed
Article 12, paragraphe 1, point a), article 10, paragraphes 1, 3 et 4, et annexe VIII, point 4	<p>9. Acteur (pour tous les dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> — IVDD)</p> <p>Adresse du fabricant ou du mandataire (voir champs sous 1. Intervenant)</p> <p>10. Dispositif:</p> <p>Pour tous les DMDIV</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Dispositif (voir champs sous 2. Dispositifs) b) Indication du caractère «neuf» du dispositif c) Suspension de la mise sur le marché <p>En outre, pour l'annexe II et l'autodiagnostic</p> <ul style="list-style-type: none"> d) Le cas échéant, résultats de l'évaluation des performances e) Certificats (voir champs sous 3. Certificat) f) Le cas échéant, conformité avec les spécifications techniques communes g) Identification du dispositif
Article 12, paragraphe 1, point b)	11. Certificat (voir champs sous 3. Certificat)
Article 12, paragraphe 1, point c), et article 11, paragraphe 3	12. Incident (voir champs sous 4. Incident)

La base est également fortement critiquée pour sa lenteur et son interface peu intuitive.

3.2.6.2 Le renouveau d'Eudamed

Le nouveau EUDAMED est un projet ambitieux. Véritable pierre angulaire des nouveaux règlements (il est cité dans 50 articles du RDIV), il est co-développé par l'ensemble des acteurs du secteur. A terme, il sera alimenté directement par les fabricants qui seront garants de la qualité des données. Ces derniers auront bien sur un accès total à la base qui sera commune pour les DM et les DMDIV. EUDAMED ne sera pas utilisé seulement par les autorités nationales compétentes et la Commission européenne. Pourront également y accéder :

- Le groupe de coordination des dispositifs médicaux (GCDM) ;
- Les ON ;
- Les opérateurs économiques (c.a.d les fabricants, représentants autorisés, importateurs, commanditaires);
- Des experts;
- Des autorités compétentes non européennes ;
- Et le public, incluant les établissements médicaux et la presse.

Ainsi, EUDAMED sera utilisé pour contrôler en continu la sécurité, les performances des dispositifs et assurer la transparence dans la chaîne de distribution. Cependant, en fonction du type d'utilisateur, seuls certains niveaux de la banque de données seront accessibles.

Afin d'identifier les acteurs susceptibles de contribuer à la base, chaque opérateur économique (fabricant, représentant légal pour les entreprises non basées en Europe, distributeur...) se verra attribuer un numéro d'authentification (par le biais de l'autorité compétente locale) : il s'agit du *Single Registration Number* (SRN). Ce numéro est rattaché à la fois à une entité et à une activité. Ce qui signifie qu'un même organisme, s'il est amené à exercer des activités différentes (ex : fabricants et importateur) aura 2 SRN distincts. Le SRN agira comme un compte et ouvrira l'accès à différents niveaux de la base en fonction du statut de l'organisme (en fonction de ses devoirs). En effet, un distributeur n'a pas les mêmes informations à fournir dans la base qu'un fabricant ou un importateur (et vice versa).

3.2.6.3 Contenu et finalités

Les informations recensés dans l'EUDAMED visent principalement à l'agrégation des données relatives aux dispositifs présent sur le marché (notamment certains aspects de l'évaluation de la conformités, les performances des produits, informations de vigilance...). Le but étant de « *permettre*

d'accroître la transparence générale, notamment grâce à un meilleur accès à l'information pour le public et les professionnels de la santé, d'éviter les obligations de notification multiples, de renforcer la coordination entre les États membres et de rationaliser et de faciliter l'échange d'informations entre les opérateurs économiques, les organismes notifiés ou les promoteurs et les États membres, ainsi qu'entre les États membres et entre eux et la Commission ».

La base n'a pas pour vocation à traiter ni à générer de nouvelles données. Elle est organisée en différents modules :

- Le module « acteur », qui rassemblera l'ensemble des données concernant les entités ayant accès à la base
- Le module « dispositif », qui rassemblera l'ensemble des données relatives à l'identification d'un dispositif. Y sera notamment géré tout ce qui a trait à l'identification unique des dispositifs (se référer au paragraphe suivant pour plus de détail).
- Le module « ON », qui rassemblera les informations concernant les organismes notifiés, les experts affiliés, etc... C'est à ce niveau que sera géré les certificats de conformité CE.
- Le module « clinique », qui rassemblera les données résumées concernant les études cliniques et performances cliniques des dispositifs (résumé des caractéristiques de sécurité et des performances). C'est une section qui sera majoritairement alimentée par les sponsors.
- Le module « matériovigilance et surveillance post commercialisation », qui rassemblera les rapports de synthèse périodiques établis par les fabricants, les rapports de tendances établis par les fabricants, les PSUR...

Ainsi, EUDAMED sera utilisé pour contrôler en continu la sécurité, les performances des dispositifs et assurer la transparence dans la chaîne de distribution et l'accès à ces informations au plus grand nombre. Les spécifications fonctionnelles ont été publiés en mars 2019. C'est de ce document qu'est tiré le schéma architectural suivant[19] :

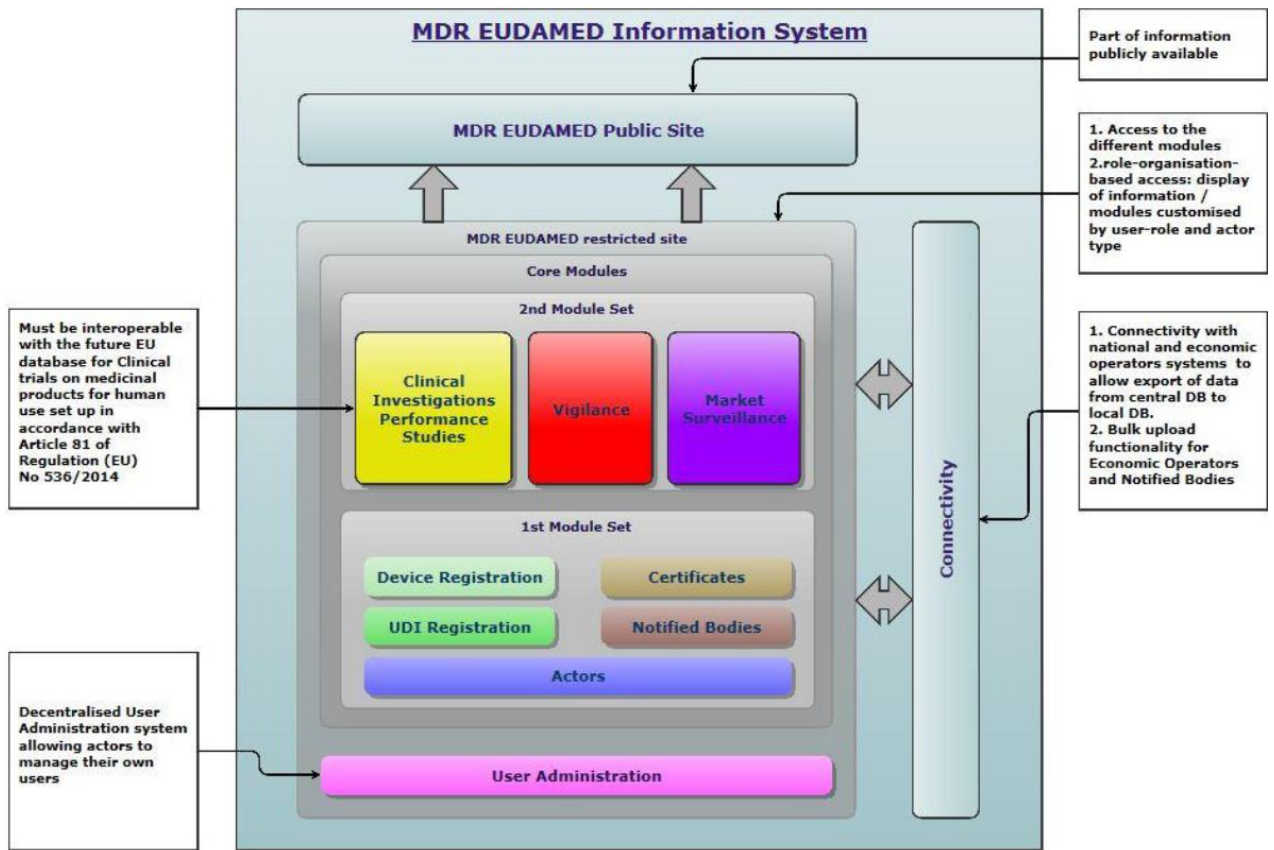


Figure 21: Architecture de la base selon les spécifications fonctionnelles publié en mars 2019

3.2.6.4 Un planning ambitieux

L'entrée en action d'EUDAMED est prévue pour le 25 mars 2020. Elle se fera en 3 vagues successives. Ce déploiement progressif (séparé de 6 à 18 mois) permettra de mettre à disposition des fonctionnalités supplémentaires aux utilisateurs finaux, avec notamment des fonctionnalités « bonus » pas forcément requises par le règlement, mais facilitant l'utilisation de l'outil. Si pour des raisons non prévisibles, la base n'était pas pleinement opérationnelle à la date prévue des dispositions sont déjà en place, avec par exemple:

- Le report de toutes les obligations ayant trait à la base (à 6 mois après publication au journal officiel de l'UE de l'avis de la Commission indiquant qu'EUDAMED correspond aux spécifications fonctionnelles définies)
- Le report de l'application des dispositions correspondantes de la directive en ce qui concerne l'échange d'informations (vigilance, investigations cliniques, enregistrement opérateurs et dispositifs, notification des certificats)

3.2.7 L'identification unique des dispositifs (UDI)

Comme décrit dans la section précédente, un des buts de l'EUDAMED est de centraliser les informations concernant les UDI. Plus particulièrement, c'est le module dispositif d'EUDAMED qui contiendra la base IUD-UD. Dans cette section, nous nous attarderons plus en détail sur l'UDI, son rôle et sa mise en application pratique.

L'UDI est destinée à offrir un système unique et reconnu d'identification des dispositifs médicaux à l'échelle internationale. Ce système est déjà expérimenté en pratique aux Etats Unis depuis 2014, où l'ensemble des informations liés à l'UDI sont stockés sur une base dédiée (la base GUDID). Nous reviendrons plus en détail sur la mise en application de l'UDI aux Etats Unis dans une partie dédiée.

Les fabricants sont responsables de l'introduction initiale et de la mise à jour des données d'identification et des autres éléments de données concernant le dispositif dans la base de données IUD. L'UDI repose sur trois concepts :

- 1. Un identifiant unique de produit attribué par l'industriel selon une structure de codification standardisée
- 2. L'inscription en clair et en code à barres sur le produit, son étiquette, ou les deux ; assurant à tout moment une traçabilité

- 3. La transmission des informations associées au produit dans une base de données

L'UDI en Europe permettra à terme d'assurer la traçabilité des dispositifs médicaux au travers d'un code international, unique et non ambigu, identifiant chaque dispositif médical tout au long de son cycle de vie ainsi que les rappels ou toutes autres actions correctives de sécurité sanitaire. Cela permettra également d'être cohérent sur un plan global, en effaçant les différences entre les réglementations internationales. Les logiciels sont aussi concernés par cette disposition du RDIV et seront à ce titre également doté d'un UDI.

Le code UDI comporte deux parties :

- Une partie fixe qu'on appelle « *Device Information : DI* », qui mentionne également le code de la CND nomenclature se rapportant au dispositif
- Une partie dynamique « *Product Information : PI* » avec les informations de traçabilité : la date de péremption, le numéro de lot et/ou le numéro de série selon le dispositif médical (les implants par exemple)

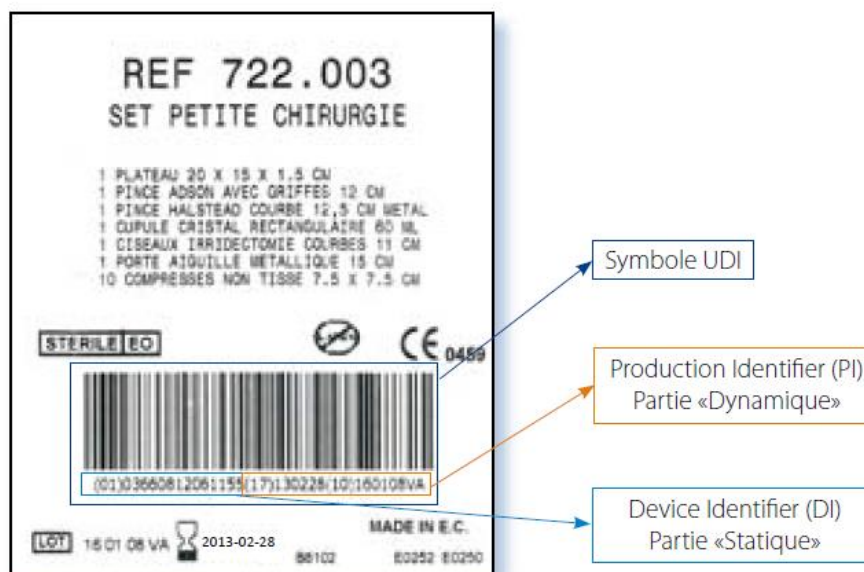


Figure 22: Exemple fictif UDI

L'apposition de l'UDI passera par le biais d'organismes agréés, tel que GS1, HIBCC et ICCBBA. GS1 est le standard d'identification des produits de la grande distribution, le système HIBC a été développé spécifiquement pour les produits de santé et ICCBBA est utilisé pour la traçabilité du sang. Le choix du prestataire sera laissé aux industriels. L'UDI s'ajoute aux autres exigences en matière d'étiquetage, il ne remplace pas celles relatives au nom du dispositif, au nom et à l'adresse du fabricant, aux avertissements, etc. Chaque niveau de conditionnement doit avoir son propre UDI-DI pour une

identification plus poussée des conditionnements spécifiques dans la chaîne d'approvisionnement. Les conteneurs d'expédition sont exclus.

L'UDI suit les règles d'attribution du GTIN (*Global Trade Item Number*)⁴ et tout changement lié à l'identification non ambiguë du produit devra donner lieu à un nouveau DI – *Device Information* ou GTIN. Chaque version ou modèle d'un dispositif médical ainsi que ses différentes dimensions cliniques et caractéristiques (stérile, usage unique, etc.) entrainera la création d'un nouvel UDI afin d'éviter toute erreur ou ambiguïté dans son identification et sa traçabilité.

L'UDI doit être présent sur tous les niveaux d'emballage tels que définis dans la réglementation en code à barres et lisible en clair. Le symbole doit être positionné de façon à permettre un accès facile pour la lecture optique quand les produits sont stockés et lors de leur utilisation.

La pleine entrée en vigueur des dispositions relatives à l'UDI dépend de la classe et sont précisées dans l'article 24 du règlement :

- Pour les dispositifs de classe D : pleine entrée en application le 26 mai 2023.
- Pour les dispositifs de classes B et C : pleine entrée en application le 26 mai 2025
- Pour les dispositifs de classe A : pleine entrée en application le 26 mai 2027

Il est intéressant de constater qu'un système similaire a d'ores et déjà été mis en place pour les médicaments *via* la sérialisation, dont les modalités sont décrites dans la directive 2011/62/EU.

3.2.8 Les laboratoires de référence de l'Union européenne

L'article 100 du RDIV prévoit l'établissement de Laboratoire de référence à l'échelle de l'UE. Ils seront appointé par la commission par le biais d'acte d'exécution, suite à la l'examen d'un dossier de candidature. Concrètement, ils seront amenés à fournir une assistance scientifique et technique à la Commission, au GCDM, aux États membres et aux organismes notifiés. Cela recouvre par exemple la vérification les performances alléguées par le fabricant pour les dispositifs de classe D. L'avis scientifique est fournis dans un délais de 60 jours. Afin de pouvoir parfaire leurs missions, les laboratoires devront pouvoir prouver qu'ils disposent de l'expertise adéquat, d'équipements suffisants et d'une structure adaptée. Les preuves de ces éléments sont apportées dans le dossier de candidature.

⁴ Code identifiant toute unité commerciale (unité consommateur ou unité standard de regroupement...) de façon internationale et unique

A terme, le but est de mailler le territoire de l'UE de ces laboratoires et de les faire travailler en réseau et d'apporter le soutien scientifique nécessaire aux différents acteurs, plus particulièrement les ON. Ce système de laboratoire de référence a déjà fait ses preuves dans d'autres secteurs. On pourra par exemple citer l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail qui est le Laboratoire de référence dont le champ d'expertise recouvre l'alimentation, la santé-environnement, la santé au travail, l'alimentation et le bien-être animal ainsi que la santé des végétaux.

3.2.9 De nouveaux requis concernant l'évaluation clinique

En premier lieu, il est important de mentionner que la notion de bénéfices cliniques [ce qui est évalué lors des études cliniques] pour les DMDIV est fondamentalement différente de celle qui s'applique dans le cas des médicaments ou même des dispositifs médicaux thérapeutiques. Par bénéfice clinique, on entend : « *l'effet positif d'un dispositif du fait de sa fonction, telle que le dépistage, la surveillance, le diagnostic ou l'aide au diagnostic des patients, ou un effet positif sur la prise en charge des patients ou en termes de santé publique* » [20]

Le règlement introduit la nécessité de valider la destination du dispositif (telle que revendiquée par le fabricant) sur la base des preuves cliniques. Ces dernières doivent être assez robustes pour démontrer que le ou les bénéfices cliniques et la sécurité attendus sont atteints conformément à l'état de l'art dans le domaine médical. Pour se faire, le concept de preuve clinique a été développé autour de 3 piliers :

- **La validité scientifique** : pour les DMDIV c'est par exemple l'existence de preuves ou de littérature qui associe un analyte à un état physiologique ou pathologique. Pour les dispositifs compagnons ou très innovants, il se peut que la validité scientifique soit encore à établir.
- **Les performances analytiques** : Capacité d'un DMDIV à mesurer un analyte de manière précise et reproductible
- **Les performances cliniques** : constitue le « pont » entre la validité scientifique et les performances analytiques. Il s'agit de la capacité d'un DMDIV à rendre un résultat pertinent qui apporte une information conformément à ses revendications (état physio ou pathologique et population cible).

Les études de performances cliniques visent à obtenir les preuves cliniques nécessaires à la validation du dispositif. Ces dernières sont menées sous la responsabilité d'un promoteur (dans la majorité des cas le fabricant) et documentées dans un rapport sur l'évaluation des performances. Les conclusions

de ces études sont intégrées dans le dossier technique et sont revues par l'organisme notifié qui évaluera les preuves cliniques présentées par le fabricant dans le rapport sur l'évaluation des performances. L'organisme notifié vérifiera la validité des preuves cliniques et de l'évaluation des performances ainsi que les conclusions du fabricant quant à la conformité avec les exigences générales applicables en matière de sécurité et de performances. Cette vérification portera notamment sur l'examen de la pertinence de la détermination du rapport bénéfice/ risque, de la gestion des risques, de la notice d'utilisation, de la formation de l'utilisateur et du plan de surveillance après commercialisation. C'est sur la base de cette évaluation que l'ON décidera le cas échéant de la mise en place de requis post commercialisation

Selon le niveau d'innovation du dispositif et la technologie en question, les preuves cliniques pourront reposer partiellement ou en totalité sur des données provenant de dispositifs revendiqués comme équivalents. Dans ce cas, l'équivalence alléguée ainsi que la pertinence et la validité des données seront évaluées pour démontrer la conformité du dispositif. Le cas échéant, des données de littérature pertinentes et valides pourront également être utilisées pour discuter des preuves cliniques d'un dispositif. Au final, Les performances cliniques peuvent être démontrées selon 3 modalités qui sont les études de performances cliniques, la littérature scientifique et l'expérience acquise.

L'évaluation des performances cliniques d'un dispositif est un processus continu qui devra être réalisé tout au long de la vie des produits. Pour cela, le suivi des progrès scientifiques et de l'évolution des pratiques médicales sera assumé par le fabricant ; soulignant l'importance de la veille scientifique et médicale. Toute nouvelle information pertinente devrait alors donner lieu à une réévaluation des preuves cliniques du dispositif afin d'en garantir la sécurité et les performances.

Il est important de noter que les dossiers techniques des dispositifs déjà marqués CE selon la directive IVD 98/79/CE devront également être mis à jour pendant la période de transition durant laquelle les deux réglementations sont applicables, ceci afin que ces dossiers soient en conformité avec le nouveau règlement. Pour cela, les fabricants devront contacter un organisme notifié qui émettra un certificat de conformité CE pour la majorité des DMDIV (i.e. Classes B, C et D). Des données de littérature pertinentes et valides permettront également d'étayer cette démonstration des preuves cliniques et pourront être utilisées et décrites dans les dossiers techniques CE.

3.3 Évaluation de la conformité et maintien de cette dernière

Nous l'avons vu précédemment, la classe est le premier paramètre à considérer pour connaître les requis d'évaluation de la conformité. Dans cette section nous nous attarderons sur ces requis classe par classe.

3.3.1 Le cas des DMDIV de classe A

La procédure d'évaluation de la conformité des DMDIV de classe A relève de la seule responsabilité des fabricants, « *vu le faible risque que ces dispositifs présentent pour les patients* ». Ainsi, il s'agit de la seule classe pour laquelle l'intervention d'un ON n'est pas requise. Par rapport à la directive, il s'agit des DMIV dit en « auto certification ».

Les fabricants attestent la conformité de leurs produits en établissant la déclaration de conformité UE visée à l'article 17 et l'Annexe IV qui traite tous deux des modalités de déclaration de conformité CE. En outre, ils doivent construire une documentation technique conforme à l'Annexe II.

3.3.2 Le cas des DMDIV de classe B

La procédure d'évaluation de la conformité des DMDIV de classe B fait forcément appel à l'intervention d'un ON. Les classes B sont soumis aux dispositions prévues par l'Annexe IX, c'est-à-dire « *l'évaluation de la conformité sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique* ». A ce titre les ON sont chargés :

- De l'évaluation du système de gestion de la qualité du fabricant
- D'évaluer la documentation technique

3.3.3 Le cas des DMDIV de classe C

La procédure d'évaluation de la conformité des DMDIV de classe C fait également appel à l'intervention d'un ON. Il existe 2 options d'évaluation de la conformité pour les DMDIV de cette classe :

- Option 1 : Evaluation de la conformité *via* un audit du système de gestion de la qualité du fabricant et de la documentation technique (Annexe IX)

- Option 2 : Evaluation de la conformité *via* un examen de type (Annexe X), réalisé par l'ON ou un laboratoire de référence qui a pour but de vérifier la conformité du dispositif avec le type décrit dans le certificat d'examen UE, le dossier technique et avec les exigences du règlement qui lui sont applicables. En sus, le dispositif devra se conformer à « *évaluation de la conformité sur la base de l'assurance de la qualité de la production* » (Annexe XI).

3.3.4 Le cas des DMDIV de classe D

A l'instar des classes C, la procédure d'évaluation de la conformité des DMDIV de classe D fait aussi appel à l'intervention d'un ON et 2 options d'évaluation de la conformité sont envisageables :

- Option 1 : Evaluation de la conformité *via* un audit du système de gestion de la qualité du fabricant et de la documentation technique (Annexe IX)
- Option 2 : Evaluation de la conformité *via* un examen de type (Annexe X), réalisé par l'ON ou un laboratoire de référence qui a pour but de vérifier la conformité du dispositif avec le type décrit dans le certificat d'examen UE, le dossier technique et avec les exigences du règlement qui lui sont applicables. En sus, le dispositif devra se conformer à « *l'évaluation de la conformité sur la base de l'assurance de la qualité de la production* » (Annexe XI).

La différence majeure par rapport aux DMDIV de classe C est que lorsque la première option est choisie, l'évaluation de la documentation technique est fait de manière systématique (et non uniquement sur « *une sur la base d'échantillons représentatifs choisis suivant les critères établis et documentés par l'organisme notifié* »).

Les procédures et annexes applicables en fonction de la classe sont récapitulés dans le tableau suivant :

A	B	C		D	
Déclaration de conformité CE (Annexe IV)	Audit système qualité du fabricant (Annexe IX)	Audit système qualité du fabricant (Annexe IX)	Examen CE de type (Annexe X)	Audit système qualité du fabricant (Annexe IX)	Examen CE de type (Annexe X)
	+	+	+	+	+
	Evaluation de la documentation technique (Annexe IX)	Evaluation de la documentation technique (Annexe IX)	Evaluation de l'assurance qualité de production (Annexe XI)	Evaluation de la documentation technique (Annexe IX)	Evaluation de l'assurance qualité de production (Annexe XI)

Tableau 3: Evaluation de la conformité selon la classe

3.4 Bilan des parties 2 et 3

La nouvelle réglementation est complexe et fait émerger de nouveaux acteurs. On retiendra l'introduction des laboratoires de références qui fourniront une assistance scientifique et technique à la Commission, aux Etats membres et aux Organismes Notifiés ainsi que la personne qualifiée désignée par le fabricant et qui devra s'assurer du respect de la réglementation.

Pour une meilleure harmonisation des pratiques, les organismes notifiés (ON) répondront à un cahier des charges renforcé en matière de compétence et de contrôles (notamment des visites inopinées chez les fabricants) et seront placés sous contrôle européen. L'évaluation clinique par investigation clinique deviendra incontournable pour les dispositifs implantables et l'ON aura pour obligation de consulter un panel d'experts européens sur les dossiers cliniques des nouveaux DM implantables de classe III. Pour les DMDIV de classe D, un laboratoire de référence européen devra être consulté.

Comprendre l'impact de cette nouvelle législation n'est pas la seule difficulté, sa mise en pratique représente un défi majeur pour l'ensemble des acteurs du secteur. En particulier, la capacité réduite des Organismes Notifiés est un problème préoccupant vu l'intensification des exigences au sein de l'industrie. Les ON eux-mêmes doivent être redésignés sous l'IVDR, et ils ne sont que 56 au total dans l'UE. Il est important que les fabricants soient conscients de ce problème de sous-capacité lorsqu'ils se préparent, surtout au niveau financier, car la conformité pourrait nécessiter des ressources supplémentaires, et des professionnels compétents. La conformité est un enjeu commercial significatif car ceux qui tardent à entamer le processus de conformité risquent d'avoir leurs produits retirés du marché une fois que la période de transition est terminée, et il n'y a aucune garantie qu'ils pourront regagner leur part du marché ; inversement, les fabricants proactifs auront accès à cette part désormais disponible. Les entreprises qui adoptent tôt l'IVDR dépasseront leurs concurrents tout en atteignant la pleine conformité réglementaire

Cette nouvelle réglementation met également l'accent sur le renforcement de la traçabilité et la transparence des dispositifs à travers le système d'identification unique (UDI) des DM et l'utilisation du portail électronique européen EUDAMED dont une grande partie des données sera accessible au grand public. Concernant plus spécifiquement les DMDIV, c'est le système entier de classification qui a été revu. La refonte du système de classification tient compte désormais du niveau de risque pour le patient et la santé publique avec la création de 4 catégories.

Enfin, le fabricant devra démontrer les performances cliniques de son DMDIV et notamment par la conduite d'étude interventionnelle (Classe C et D) de performance clinique. En fin de compte, ces propositions permettront de garantir un niveau élevé de protection des personnes, d'harmoniser les

pratiques au sein du marché intérieur Européen tout en n'entravant pas la compétitivité et l'innovation du secteur.

Bien que d'esprit totalement différent, le futur système réglementaire des DMDIV les plus à risque se rapproche un peu plus de celui du médicament. En effet, on pourra faire le parallèle entre le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances que doit publier le fabricant au résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament. A ce principe, se rajoute celui des preuves cliniques des DMDIV, comparable à l'évaluation clinique du médicament menée elle aussi par un promoteur pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du produit. Aussi, l'évaluation approfondie des dispositifs à haut risque par le GCDM qui dépend de la Commission peut être comparée à l'évaluation des médicaments par l'EMA. Cependant, la plupart des dispositifs restent évalués par un ON et il est impossible de comparer le marquage CE d'un DMDIV et l'AMM d'un médicament. En outre, les débats entre le recours à un système d'autorisation préalable centralisé comme il en existe aux Etats-Unis (*Pre-Market Authorisation System*) sous le contrôle d'une seule autorité centrale serait très compliqué à mettre en place en Europe. Même s'il était seulement appliqué aux DMDIV à haut risque, un tel système rallongerait les procédures d'approbation et se traduirait pour les patients par un délai plus long pour accéder aux dernières technologies médicales dans ce domaine.

Rappelons également que le marquage CE constitue une véritable enjeu stratégique. En effet c'est un prérequis pour amorcer l'enregistrement des DMDIV sur d'autres territoires ; c'est par exemple le cas de la chine ou avant de démarrer un processus d'enregistrement le marquage CE est un requis pour les fabricants européens. A trop vouloir durcir ce processus, cela se traduirait par des retombées négatives sur la plupart des PME européennes de par une augmentation des coûts et la mise en péril de leur capacité d'innovation.

4 Accès au marché des DMDIV aux Etats-Unis

4.1 La notion de DMDIV aux Etats-Unis

Outre Atlantique, les DMDIV ne sont pas catégorisés ni régulés à part des autres DM comme c'est le cas en Europe. Pour ces raisons, dans cette partie, les termes DM ou DMDIV sont employés sans réelle distinction et renvoient à la notion de dispositifs au sens large. Quand cela est pertinent et qu'une particularité est à signaler, un focus sera fait sur les DMDIV.

4.2 La notion d'accessoire

Selon la FDA, un accessoire se définit comme un dispositif fini destiné à prendre en charge, à compléter et/ou à augmenter les performances d'un ou de plusieurs dispositifs parents. L'accessoire est donc utilisé en conjonction avec le dispositif parent mais n'est pas nécessairement un DM en lui-même. Il peut s'agir par exemple de certains logiciels de laboratoire qui ajoutent certaines fonctions aux logiciels des instruments d'analyse.

La FDA se base sur certains éléments précis comme le labelling et les brochures promotionnelles (qui par leur contenu doivent clairement indiquer la fonctionnalité et utilité du produit ainsi que son statut d'accessoire pour conclure sur le caractère d'un produit.

4.3 Le cadre réglementaire

Outre-Atlantique, le contexte est relativement simple comparé à celui de l'Europe. Il y a principalement un texte de réglementations applicable aux Etats-Unis pour les Dispositifs médicaux au sens large[21] : il s'agit du 21 CFR. Le sigle CFR désigne le *Code of Federal Regulations* (CFR) qui est la codification des règles et règlements généraux et (parfois désigné comme droit administratif) publiés dans le registre fédéral par les ministères et organismes exécutifs du gouvernement fédéral des États-Unis. Le CFR est divisé en 50 titres qui représentent les grands domaines assujettis à la réglementation fédérale. Les titres sont eux même divisés en volume, chapitre et parties / sections. Le titre 21 est la partie du CFR dans laquelle est compilé l'ensemble des textes régulateurs en matière de denrées alimentaire et de produits à destinée thérapeutique. L'autorité compétente est dans ce cas la *Food and Drug Administration* (FDA). La partie 21 du CFR régit également tout ce qui touche à l'usage des drogues

via 2 agences dédiées : la *Drug Enforcement Administration* (DEA) et l'*Office of National Drug Control Policy* (ONDCP).

Parmi les grands textes fondateurs intégrés dans le 21 CFR on retiendra :

- Le *Pure Food and Drugs Act*, signé en 1906 par Theodore Roosevelt qui introduit les premières dispositions concernant la surveillance des aliments et des médicaments *via* la création de l'agence précurseur à la FDA.
- Le *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (en abrégé FFCA, FDCA, ou FD&C), qui est un ensemble de lois adoptées par le Congrès en 1938 donnant à la FDA le pouvoir de surveiller la sécurité des aliments, cosmétiques et produit médicaux au sens large. L'introduction de ces textes fait suite au scandale de l'élixir de sulfanilamide qui causa la mort de plus de 100 patients. En effet, le diéthylène glycol, un toxique, a été utilisé comme solvant dans la préparation de cet élixir. Ce drame a mis en lumière la nécessité de réguler plus fermement les médicaments avant leur mise sur le marché. Elle supplante le *Pure Food and Drug Act* de 1906 et introduit la notion de contrôle de la mise sur le marché des nouveaux médicaments.
- Ce dernier texte a été amendé le 28 mai 1976 par le *Medical Device Amendments* qui posa les bases de la régulation des dispositifs médicaux. On retrouve ainsi l'introduction des 3 classes de dispositifs, la création d'accès au marché (procédures PMA et 510k) et des requis post commercialisation.
- En 1990, le *Safe Medical Devices Act* (SMDA) étend le pouvoir de la FDA en matière de rappel de produit et intensifie les requis concernant la post commercialisation. Cette loi précise également la mise en pratique de la détermination de l'équivalence substantielle, une notion clé pour les DM, que nous étudierons plus tard dans une section dédiée.
- En 1997, le *Food and Drug Administration Modernization Act* (FDAMA) apporte la notion de *least burdensome approach*[22], que l'on pourrait traduire par: fournir le juste niveau de preuve, l'idée étant de ne pas entraver la mise à disposition de nouvelles technologies par des procédures d'enregistrement trop lourdes et inadaptées au risque posé par le dispositif. Cette loi pose également les bases concernant la revue des dossiers d'enregistrement par les organismes tiers (*Third Party Review program*) et apporte une nouvelle voie d'accès au marché : le processus *de novo*.
- Plus récemment, 4 générations du *Medical Device User Fee and Modernization Act* (MDUFMA) (2002, 2007, 2012 et 2017) ont précisé les objectifs de temps concernant la revue des dossiers par l'agence et ont amené la notion de coût associé à une soumission. Globalement, les

MDUFMA apportent des mesures afin d'améliorer sans cesse le fonctionnement de l'Agence et de fluidifier l'accès au marché des dispositifs innovants.

Comme indiqué précédemment, le 21 CFR est divisé en chapitre et en section . En matière de dispositif médicaux, c'est la section 800 du chapitre 1 qui décrit la législation en vigueur. En détail, on retiendra que la section 820 traite du système d'assurance qualité, la partie 809 de tout ce qui concerne le DMDIV, avec les requis pour les fabricants avec entre autres une partie dédiée à tout ce qui concerne le labelling tandis que la partie 860 traite des 3 classes de dispositifs.

4.3.1 La FDA – une agence aux champs de compétences étendues

4.3.1.1 Vue d'ensemble[23]

La FDA est l'une des plus puissantes agences fédérales américaines, et emploie plus de 9 000 personnes. C'est la plus ancienne agence de protection des consommateurs. Elle a été Initialement créée sous le nom de *Bureau of Chemistry in the U.S. Department of Agriculture* suite au *Pure Food and Drug Act* de 1906. C'est uniquement à partir de 1930 qu'elle acquiert son nom définitif. Depuis 1979, elle agit dans le cadre du *Department of Health and Human Services* (DHHS, équivalent du ministère de la santé en France). Elle est conçue comme une agence de protection du consommateur. Son pouvoir réglementaire s'étend aux dispositifs médicaux, aux produits vétérinaires, aux produits d'origine biologiques, aux médicaments, à certains produits électroniques, et aux aliments. Par son indépendance vis-à-vis des fabricants et son expertise, elle certifie la sécurité, l'efficacité et la conformité de l'étiquetage des produits sus cités. Si on raisonne en terme de volume économique, 25% des produits consommés aux Etats-Unis sont régulés par l'agence.

4.3.1.2 Structure

L'agence est structurée en différents pôles d'expertises (les « *center* ») et bureaux (« *office* »). On retrouve dans le noms des pôles d'expertise et des bureaux tous le champs de compétences de la FDA ; quelques exemples sont données ci-dessous à titre informatif :

- *Center for Food Safety & Applied Nutrition,*
- *Center for Tobacco Products*
- *Center for Veterinary Medicine*

En matière de dispositifs médicaux, c'est la division du CDRH (*Center for Devices and Radiological Health*) qui depuis 1982 est chargée de réguler les DM. Le CDRH est lui-même subdivisé en 2 bureaux distincts :

- Le bureau d'évaluation des dispositifs médicaux (*Office of Device Evaluation*)
- Le bureau des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (*Office of In Vitro Diagnostic*)

4.3.2 Classification

Le *Medical Device Amendment* de 1976 a instauré 3 classes pour les DM aux USA selon le niveau de contrôle réglementaire mis en place afin de garantir la sécurité et l'efficacité du dispositif[24]. La classification est basée sur le niveau de risque présenté par le dispositif. Ce niveau du risque est une conséquence directe de l'indication, usage et de la destination finale du dispositif.

Tableau 4: Classification DM Etats Unis

Classe	Niveau de risque	Niveau de contrôles réglementaires
I	Faible à modéré	Contrôles généraux
II	Modéré à élevé	Contrôles généraux + spéciaux
III	Haut	Contrôles généraux + PMA (pre-market approval)

La catégorie du dispositif est un point très important pour l'accès au marché. En Effet, les requis réglementaires (type de soumission, potentielle exemption) et le processus qui doit être suivi diffèrent selon la classe du dispositif. L'indication et l'usage prévus du test sont 2 paramètres qui influencent grandement sur le classement des dispositifs.

Afin d'illustrer cette classification théorique, quelques exemples de DMDIV de différente classe sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau 5: exemples de DMDIV

Classe	Exemples de DMDIV
I	Tests immunologiques permettant de mesurer le niveau d'anhydrase carbonique, solution et colorants divers
II	Appareil de cytométrie en flux
III	Test de dépistage du VIH

Déterminer la classe de son dispositif revient à trouver le bon code produit (21 CFR xxx.xxxx). La première partie du code correspond à l'aire thérapeutique du dispositif, par exemple 21 CFR 892.xxxx correspond aux DM de radiologie tandis que 21 CFR 864.xxxx aux DM d'hématologie. Les 4 derniers chiffre associés permettent plus de précision en y associant un groupe de produits : par exemple 21 CFR 864.6400 englobe les DM d'hématologie permettant de mesurer l'hématocrite d'un patient. A ce code générique est associé la classe et les éventuels exemptions de contrôles (par exemple si un DM de classe I est exempté de certain contrôle généraux). Un moteur de recherche relié à la base de données de classification permet de réaliser cette étape.

4.3.2.1 Les contrôles généraux

Les contrôles généraux sont décrits dans les sections 01, 502, 510, 516, 518, 519, et 520 du *FDC Act*. Il s'agit d'un ensemble de mesures qui s'appliquent à tous les dispositifs médicaux. Il s'agit des dispositions de base qui fournissent à la FDA les moyens de réglementer les dispositifs pour assurer leur sécurité et leur efficacité. Ces contrôles comprennent les exigences suivantes :

- L'enregistrement à la FDA de l'établissement et de l'ensemble des produits commercialisés sur le marché américain ;
- La conformité aux exigences d'étiquetage décrites au titre 21 du CFR (part 801 pour les requis généraux, 809 pour les DMDIV etc...)
- La conception et la fabrication de dispositifs médicaux selon les bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices - GMP*) comme décrites dans l'article 520 du FD&C Act.

4.3.2.2 Les contrôles spéciaux

Lorsque les contrôles généraux sont considérés comme insuffisants pour garantir la sécurité et l'efficacité des dispositifs, des contrôles additionnels, appelés contrôles spéciaux sont nécessaires. Ils sont applicables aux dispositifs de classe II et généralement spécifiques d'un dispositif. Il peut s'agir :

- De standards de performances,
- Des données issues d'un programme surveillance post-commercialisation
- De requis supplémentaires en matière d'étiquetages,
- Des données additionnelles lors de la constitution du dossier d'enregistrement

Afin de préciser ses attentes, la FDA rédige des guides sur les contrôles qu'elle souhaite avoir en place pour un type de dispositif particulier.

4.3.2.3 Le cas des classe III

Pour les dispositifs de classe III qui présente un risque élevé, les contrôles généraux et spéciaux sont considérés comme insuffisants pour garantir pallier aux risques. Le recours à une procédure dédiée est alors nécessaire. Il s'agit de la *Pre market approval* (PMA). A l'instar de la *New Drug Application* (NDA) pour les médicaments, la PMA est une licence accordée par la FDA au fabricant pour pouvoir légalement vendre son produit sur le marché américain. Le processus comprend une évaluation scientifique par la FDA des données soumises par le fabricant visant à démontrer la sécurité et l'efficacité de son dispositif ; elle s'accompagne d'une inspection préalable (sur les sites de conception et production) du système qualité mise en place par le fabricant avant l'émission de l'autorisation officielle. Cette inspection préalable est complétée par une seconde inspection qui intervient entre 8 et 12 mois après l'obtention de l'autorisation. Cette dernière se concentre sur les changements implémentés depuis l'autorisation initiale afin de vérifier qu'ils sont bien documentés et tracés dans le système qualité. Par ailleurs, une PMA intègre obligatoirement la réalisation d'études cliniques.

4.3.2.4 Le cas des accessoires

Le principe régissant le contrôle des accessoires est identique à celui utilisé par la FDA pour classer tous les dispositifs médicaux. Les risques d'un accessoire sont ceux qu'il présente lorsqu'il est utilisé avec l'appareil parent comme revendiqué par le fabricant. Le cheminement pour classer un accessoire est le suivant :

- L'article est-il un accessoire ?

- Quel est le risque de l'accessoire lorsqu'il est utilisé comme prévu avec le(s) dispositif(s) parent(s) et quels contrôles réglementaires sont nécessaires pour fournir une assurance raisonnable de sa sûreté et de son efficacité ?

C'est pourquoi le profil de risque d'un accessoire peut différer sensiblement de celui du dispositif parent, ce qui justifie des différences de classification réglementaire. En déterminant la classification d'un accessoire, la FDA se concentre sur l'évaluation des risques imposés par l'impact de l'accessoire sur le dispositif parent et tout risque unique de l'accessoire indépendamment de son dispositif parent. Comme pour la classification de tout autre dispositif, c'est le type de contrôle réglementaire à mettre en place qui déterminera la classe réglementaire des accessoires.

4.3.2.5 Les « guidances documents »

En sus de la réglementation générale, la FDA rédige un nombre non négligeable de guides, à destinations de l'industrie et/ou de son propre personnel. A visé opérationnelle, ces derniers ont pour but de préciser les attentes, le point de vue l'Agence sur un thème particulier. Quelques exemples récents qui traitent de thèmes que nous aborderons plus en détail dans les sections suivantes sont donnés à titre indicatif ci-dessous :

- *Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device*, mis à jour en octobre 2017, ce guide précise quand et pourquoi il est important de soumettre un changement effectué sur le logiciel d'un dispositif déjà commercialisé aux Etats-Unis.
- *Unique Device Identification: Direct Marking of Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*, finalisé en novembre 2017 et décrivant les modalités d'application de l'UDI.
- *De Novo Classification Process (Evaluation of Automatic Class III Designation) - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*, cette guidance publiée dans sa version finale en octobre 2017 précise les modalités d'accès *via* le processus *de novo*. Une voie d'accès au marché que nous étudierons plus en détail en section 5.4.2.
- *Administrative Procedures for CLIA Categorization - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff* qui compile l'ensemble des informations pratiques pour procéder à la catégorisation CLIA dans de bonnes conditions. Il a été mis à jour en Octobre 2017. La catégorisation CLIA sera détaillé plus largement en 5.4.6.

La FDA souhaite être proche du terrain et comprendre les contraintes des utilisateurs de ces guides ; c'est pourquoi, avant de sortir en version finale, une version pour commentaires (des industriels et des établissements publics et/ou universitaires, des sociétés savantes) est fréquemment diffusée. Le but pour l'agence est d'avoir un retour de la part du public visé et d'apporter le cas échéant les modifications nécessaires en cas de divergence d'opinions ou de pratiques. Sur des sujets d'actualité, la FDA organise parfois des conférences et discussions interactives en ligne sur un sujet donné. Ces derniers complètent et où clarifient ce qui est indiqué dans les guides.

4.3.3 Identification des dispositifs : L'UDI aux Etats Unis

L'identification et la traçabilité des dispositifs par un identifiant unique (*Unique Device Identifier*) sont entrés dans la législation américaine en septembre 2013 (21 FR part 830). La mise en place de ce système repose sur un guide de l'IMDRF publié en Décembre 2013 (*UDI Guidance Unique Device Identification (UDI) of Medical Devices*)[25]. A noter que ce guide sert également de référence sur le sujet pour la mise en place de l'UDI en Europe.

Le système UDI vise à améliorer l'identification des dispositifs médicaux en permettant rapidement et de manière certaine l'identification d'un dispositif et de certaines de ses caractéristiques clés qui affectent son utilisation. Une mise en place globale et harmonisé de l'UDI permettra à terme d'améliorer la sécurité des patients et d'optimiser leur prise en charge selon 5 axes majeurs :

- Amélioration de la traçabilité, utiles notamment pour les rappels de lots ou les actions correctives terrain
- Une meilleure identification lors des phase de distribution et d'utilisation accessible à tous les niveaux (industriels, hôpitaux, patients...)
- Une meilleure identification des dispositifs lors du reporting des effets indésirables *via* l'établissement d'un lien clair entre l'effet indésirable et un dispositif.
- Une réduction globale des erreurs médicales (dû au mésusage par exemple) en permettant aux professionnels de santé d'utilisé le dispositif approprié au bon moment.
- Une centralisation des données d'usage relative à un DM particulier

L'UDI américain est constitué d'un code numérique ou alphanumérique unique en deux parties :

4.4 Accès au marché

4.4.1 Prérequis pour vendre sur le territoire américain : l'agent correspondant (US agent)

Toute entreprise étrangère au continent américain souhaitant exercer des activités de fabrication ou de vente d'un DM et qui n'est pas domiciliée au Etats-Unis, doit obligatoirement désigner une personne de référence pour l'entreprise résidant sur le territoire américain. Ce rôle correspond au rôle du *US agent*[27]. La personne qui endosse cette responsabilité doit obligatoirement formaliser son engagement par écrit.

Les requis, responsabilités et devoirs du correspondant américain sont les suivants :

- Il ou elle doit obligatoirement résider physiquement aux US ou tout du moins avoir une structure implantée sur le territoire. Une boîte postale n'étant pas suffisant.
- Etre disponible et pouvoir répondre au téléphone.
- Son rôle est d'agir en tant qu'intermédiaire entre la FDA et l'entreprise étrangère. Cela inclut la planification des éventuelles inspections, la réponse/transmission des questions aux 2 parties.

A noter que lorsque qu'une information est fournie à l'agent correspondant, la FDA considère que l'entreprise étrangère dispose du même niveau d'information. Par contre, ce dernier n'a aucune responsabilité en terme de remonté d'effets indésirables ou dans les soumissions réglementaires.

4.4.2 Les grandes procédures pour accéder au marché américain

En fonction de la classe du dispositif, de son degré d'innovation, plusieurs procédures d'accès au marché sont envisageables. Le schéma ci-dessous présente de façon global les différentes procédure d'accès au marché pour les DM.

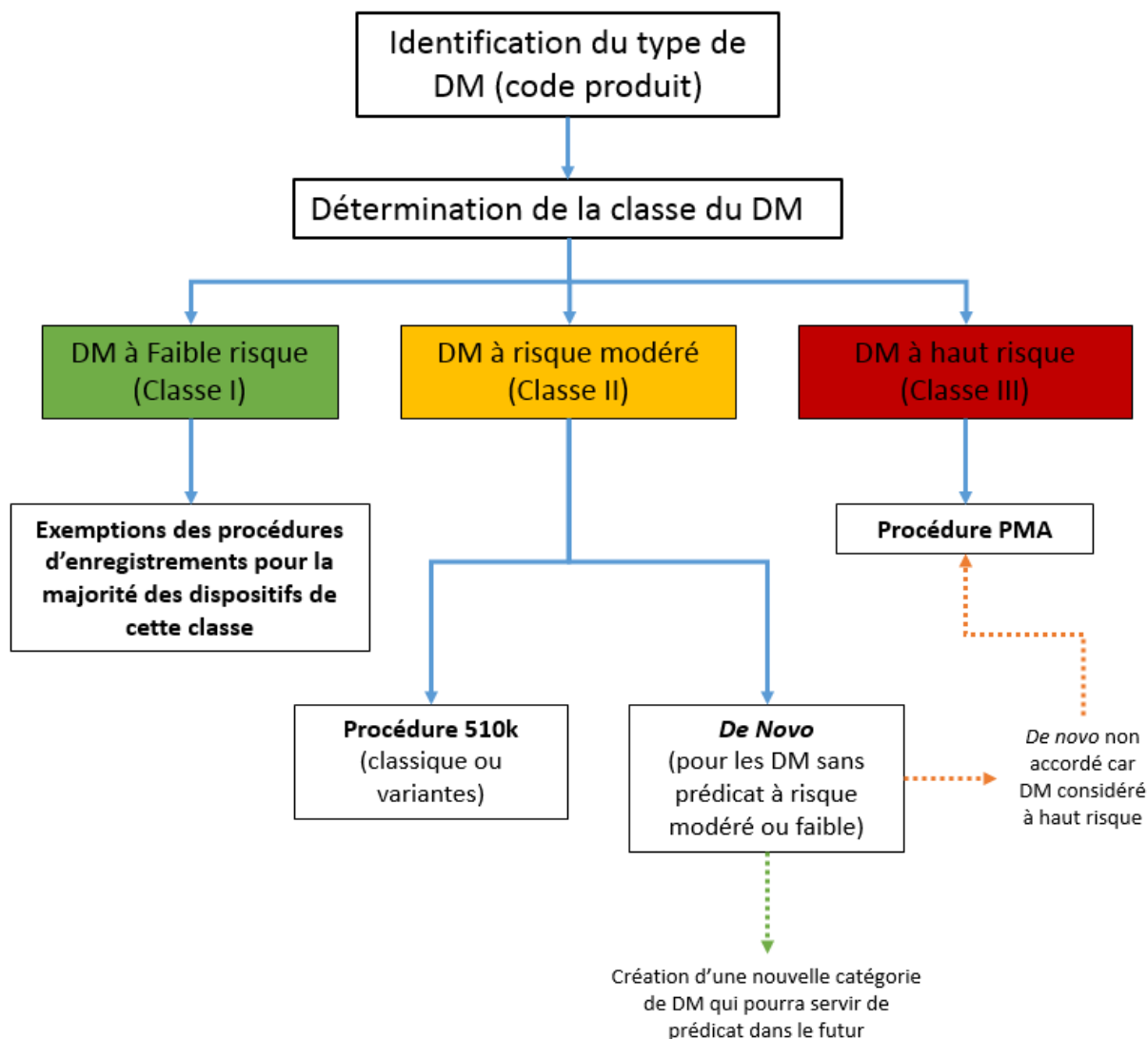


Figure 24: Vue d'ensemble accès au marché des Etat Unis

4.4.2.1 Les dispositifs exemptés

La quasi-totalité des dispositifs de classe I et certains dispositifs de classe II sont exemptés des procédures d'enregistrement. Afin de pouvoir légalement vendre un dispositif exempté, le fabricant doit s'enregistrer dans le système *Unified Registration and Listing System* (FURLS) et renseigner son produit dans la base de donnée *Device Registration and Listing Module* (DRLM).

Toutefois, l'exemption ne soustrait pas les industriels aux autres obligations réglementaires américaines, comme la réglementation 21 CFR Part 820 relative au système qualité du fabricant ni aux bonnes pratiques fabrications.

Ces exemptions ont pour but d'épargner des ressources aussi bien du côté de l'agence que des industriels pour des dispositifs dont la technologie est bien connue et présentant peu de risque pour

la population. Pour les DMDIV, le critère majeur utilisé est qu'une erreur de diagnostic suite à l'utilisation du dispositif n'engendrera pas des conséquences dramatiques pour le patient.

4.4.2.2 La procédure 510 (k) traditionnelle

Une des voies d'accès au marché les plus courantes pour les DM est la procédure « 510 (k) » (en référence à la section du FDC act). Elle vise à simplifier la mise sur le marché américain d'un dispositif médical lorsque l'on peut démontrer qu'il existe déjà un (ou plusieurs) dispositif(s) équivalent(s), nommé(s) « *predicate device(s)* » commercialisé(s) sur le territoire des Etats-Unis. Le but pour le fabricant est de démontrer, au terme de la comparaison avec un dispositif similaire, qu'il y a « équivalence substantielle » entre le prédicat et le dispositif évalué.

Elle concerne en grande majorité les dispositifs de classe I (non exemptés) et II mais aussi certains dispositifs de classe III. .

➔ Notions de prédicat et d'équivalence substantielle

Afin d'obtenir l'autorisation de commercialisation de la part de la FDA, la première étape est l'identification d'un (ou plusieurs) « *predicate* », qui est un dispositif médical déjà agréé par la FDA et qui est similaire à celui pour lequel le requérant souhaite obtenir l'autorisation. Cette notion est la véritable clé de voute de cette procédure. L'équivalence substantielle signifie que le nouveau dispositif est a minima aussi sûr et efficace que le dispositif préexistant. Un dispositif est équivalent si, lors de la comparaison avec un autre appareil existant déjà sur le marché, il:

A le me usage que l'appareil pré-existant; et

- A les mêmes caractéristiques technologiques que cet appareil; ou
- A des caractéristiques technologiques différentes mais qui ne soulèvent pas de nouvelles questions de sécurité et d'efficacité. Le garant doit alors démontrer que l'appareil est aussi sûr et efficace que l'appareil déjà commercialisé.

Attention, l'équivalence substantielle ne veut pas dire que les nouveaux dispositifs et ceux déjà existants doivent être identiques. Néanmoins, plus il y a de différences entre le prédicat et le dispositif candidat, plus des preuves solides doivent être fournies afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du dispositif.

➔ **Raisonnement à adopter dans le choix du prédicat**

Concrètement, le choix du prédicat se fait de la manière suivante[28] :

- Etape 1 : Déterminer la classe du dispositif à évaluer comme décrit dans la section précédente
- Etape 2 : Présélectionner des dispositifs similaires ayant déjà obtenus l'agrément 510(k) FDA en recherchant dans la base des produits autorisés. La recherche par code produit est de manière générale la plus efficace. Le choix tient aussi en compte les similitudes en terme de performances du dispositif développé par rapport aux potentiels prédicats.
- Etape 3 : Choix du prédicat en conséquence

Dans certains cas, il peut être possible de se baser sur 2 prédicats pour démontrer l'équivalence substantielle notamment lorsque le dispositif en développement combine plusieurs technologies et ou présentes des performances différentes.

➔ **Contenu et pré-soumission**

Les informations à fournir et le format à adopter lors d'une soumission d'un 510(k) sont décrits dans les guides FDA suivants : *The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notification [510(k)]* et *Guidance for Industry and FDA Staff: Format for Traditional and Abbreviated 510(k)s*.

Dans tous les cas doivent être renseignées certaines informations :

- Nom et description du dispositif (incluant les spécifications détaillées, les normes et guidances applicables ou suivies) ;
- Tableau de comparaison technique des similitudes et différences du dispositif par rapport au prédicat ;
- Notices et ensembles des éléments d'informations et de promotions du dispositif ;
- Des données de performances appropriées permettant de supporter les revendications associées ;

➔ **Déroulement**

Les dossiers soumis dans le cadre de la procédure 510(k) sont revus par le CDRH et plus spécifiquement par l'ODE (*Office of Device Evaluation*) et l'OIR (*Office of in Vitro Diagnostics and Radiological Health* (OIR), en fonction du type de dispositif.

Quand le DCC (*Document Control Center*) reçoit la soumission, un numéro d'identification et de contrôle unique est assigné de façon automatique : le *K number*, qui est composé de 6 chiffres : K XXXXXX, les 2 premiers chiffres correspondant à l'année de la soumission et les 4 derniers le numéro de soumission pour l'année en cours. Ce numéro est utile pour identifier un dispositif en cours d'évaluation ; par exemple, la 10^{ème} soumission pour l'année 2014 serait codé : K 140010.

Le DCC effectue une revue à 2 niveaux:

- Vérification que la somme adéquate pour la soumission a bien été versée,
- Qu'une e-copy valide avec les formulaires administratifs dûment remplis a bien été fournie.

A l'issue de l'évaluation ou **revue administrative**, si les conditions ont bien été remplies une lettre d'acceptation précisant le *K number* est envoyée au requérant pour lui signifier la poursuite du processus d'évaluation. Dans le cas contraire, il est dûment signifié au requérant qu'une des 2 conditions n'est pas remplie. Un délai de 180 jours est accordé pour se mettre en conformité. Si le problème n'est pas résolu à l'issue des 180 jours, le 510k est retiré et il est nécessaire de renouveler entièrement la procédure.

Suite à la revue administrative un « *lead reviewer* » (chargé d'évaluation) est assigné, il sera chargé de gérer la revue du dossier. Ainsi, il est en charge de l'étape suivante : la revue d'acceptation.

La revue d'acceptation consiste à s'assurer que le dossier contient un certains nombres d'éléments et qu'il peut servir de base pour l'évaluation du dispositif. C'est une revue administrative.

Au terme de cette étape, le dossier est accepté ou non pour poursuivre le processus, la prochaine étape étant la revue substantielle. Dans le cas d'un refus, le dossier est placé en attente et le requérant dispose à nouveau de 180 jours afin de se mettre en règle. A noter que si la FDA ne conduit pas la revue d'acceptation dans les 15 jours calendaires suivant l'envoi de la lettre d'acceptation (qui marque le début de l'horloge), le dossier est automatiquement envoyé à l'étape suivante pour une revue détaillée ou substantielle.

La revue substantielle est la revue de fond du dossier. Elle est menée par le « *lead reviewer* » assisté d'un certains nombres d'experts. Dans les 60 jours suivant la réception du dossier de soumission, la FDA a la possibilité de communiquer au requérant sur l'avancement de la revue *via* une « *Substantive Interaction* » qui peut prendre la forme :

- D'une « *interactive review* », ce qui signifie que le contenu du dossier est jugé suffisant pour que la revue se poursuive sans arrêter l'horloge et *via* des échanges interactifs avec le requérant.

- D'une demande d'informations additionnelles (*AIR, Additional Information request*). Dans ce cas le temps est suspendu (par le biais d'une « *hold letter* ») et le requérant dispose de 180 jours pour fournir les informations demandées.

L'agence donne son retour sous 90 jours (post réception du dossier 510(k), à l'exclusion d'une éventuelle pause dans le décompte du temps imparti). La décision rendue est notifiée au requérant sous la forme d'un courrier.

Si le dispositif est considéré comme sensiblement équivalent à son prédicat il obtient le statut de « *cleared* » qui équivaut à une autorisation de vente. Il est classé dans la même catégorie que le prédicat et est donc soumis aux mêmes niveaux de contrôles. Le dispositif est alors inscrit sur la base donnée de la FDA et un résumé de la décision est disponible sur le site.

En revanche, si l'équivalence n'est pas démontrée, la FDA classe le dispositif comme « *Non Substantially Equivalent* » (NSE). Cette décision de non recevabilité, notifiée par courrier au requérant, est en réalité le reflet de 2 cas de figure :

- ➔ **1^{er} cas** : Le fait que le dispositif soit considéré par la FDA comme un dispositif de classe 3 et qu'il ne peut donc pas être évalué par la procédure 510 (k) traditionnelle. C'est le cas lorsque le prédicat choisi n'est pas adapté, que l'objet ou la technologie du test est différent.

Le requérant a alors la possibilité de :

- Si éligible, passer par une procédure *De novo*, cette option est en général suggérée dans la lettre de notification
- Passer par une PMA traditionnelle
- ➔ **2nd cas** : Ici, il s'agit plutôt du manque d'information fournie de la part du requérant pour démontrer soit l'équivalence substantielle soit la sécurité et l'efficacité. Dans sa lettre de notification, la FDA tend généralement à indiquer les points manquants (le plus souvent, il s'agit de données manquantes en rapport avec les performances).

Globalement 3 options s'offrent alors au requérant suivant les réponses reçues:

- Déposer une demande de reclassification *via* la procédure *De Novo* (cas n°1)
- Soumettre une candidature d'approbation de pré-marché (PMA) (cas n°1)
- Déposer un nouveau 510(k) avec les informations complémentaires demandées (cas n°2)

4.4.2.3 Le *Pre Market Approval* (PMA)

→ *Vue d'ensemble*

Très similaire à l'AMM des médicaments, la PMA est la procédure d'évaluation scientifique et réglementaire par laquelle les dispositifs de classe III sont autorisés à être vendus sur le territoire des Etats Unis[29].

Pour rappel, les dispositifs de classe III sont ceux considérés comme les plus critiques et à risque par la FDA. Il s'agit des dispositifs supportant/assistant une fonction vitale, rendant un diagnostic clé pour le patients (test VIH) etc... Pour ces raisons, l'Agence américaine considère que les contrôles généraux et les contrôles spéciaux à eux seuls ne sont pas suffisants pour assurer la sécurité et l'efficacité des dispositifs de classe III. C'est pourquoi la procédure de PMA a été créée. Il s'agit de loin de la procédure la plus stricte et contraignante par la quantité et qualité des données à soumettre (données cliniques notamment). Le but est toujours de démontrer la sécurité et l'efficacité du dispositif par rapport à l'usage revendiqué. Une PMA approuvée correspond à une permission de vendre. Le propriétaire de la License est le requérant, ce dernier a la possibilité d'autoriser une autre personne à exploiter sa licence. La revue théorique du dossier est de 180 jours.

→ *Qualité des données à soumettre*

Les dossiers de PMA sont particulièrement complets. Ils sont articulés de façon à démontrer l'efficacité et la sureté du dispositif *via* des preuves scientifiques robustes. Pour rappel, en comparaison, la procédure 510(k) vise uniquement à démontrer une équivalence de sécurité et d'efficacité par rapport à un dispositif pré existant.

Pour cela des preuves tangibles doivent être apportées. Ces preuves découlent systématiquement d'études cliniques et non cliniques dédiées conduites selon les standards en vigueur. C'est la véritable différence par rapport aux autres procédures d'accès au marché où cette approche n'est pas systématique. On retrouve par ailleurs dans le dossier une description détaillé du dispositif, de son usage revendiqué etc.

Afin de fournir le juste niveau de preuves, la FDA encourage fortement les industriels à une collaboration précoce, notamment *via* le système de « *pre submission* » meeting (voir section 4.3.4) mais également *via* le « *determination meeting* » dont le but est de valider le niveau de preuve scientifique à fournir pour supporter la demande.

→ **Un processus en 4 étapes** [30]

Tout d'abord, un examen de la recevabilité administrative de la demande est mené par les agents de la FDA. À cette fin, ces derniers s'aident d'une grille décrivant les étapes de l'analyse et les conséquences de la présence ou de l'absence des documents ou informations requis. Cette grille impose par exemple de refuser une demande dans laquelle les indications du dispositif médical ne correspondraient pas à celles pour lesquelles l'essai clinique a été mené.

Dans un second temps, une analyse scientifique, règlementaire du dossier est menée. Parallèlement, un examen en profondeur du système qualité du fabricant est effectué par les agents compétents de la FDA. C'est l'étape d'évaluation de fond du dossier appelée « *in depth review* ».

Vient ensuite une étape facultative : la *Panel review*. Elle intervient lorsque la FDA estime qu'elle ne dispose pas en son sein des compétences nécessaires pour examiner correctement le dossier. Pour y remédier, un groupe d'experts externes est créée : il s'agit de l'*advisory committee*. Ce dernier procède ensuite à un examen du dossier et formule une recommandation sous la forme d'un rapport écrit.

Intervient enfin la délibération et la notification de la décision de la FDA qui peut suivre ou non la recommandation du groupe d'experts et qui peut prendre quatre formes.

- Tout d'abord, il peut s'agir d'une décision d'autorisation (« *approval order* ») : la demande est approuvée et l'autorisation de mise sur le marché accordée.
- La décision de la FDA peut également consister en une lettre d'acceptabilité ou « d'approuvabilité » (*approvable letter*) dans le cas où la FDA estime que des informations supplémentaires doivent être soumises et/ou que des mesures particulières doivent être prises afin de pouvoir agréer le dispositif. Par exemple, une inspection préalable de la FDA afin de s'assurer de la conformité du système qualité du fabricant, une restriction quant au périmètre de vente ou des obligations post-approbation.
- La FDA peut également émettre une lettre de non acceptabilité ou « non approuvabilité » (« *not approvable letter* ») dans le cas où la demande ne répond pas aux exigences de la procédure en terme de contenu. Néanmoins ces insuffisances ne sont pas jugées comme réhabilitoires et le dossier garde tout de même une chance de succès si le fabricant parvient à consolider les informations soumises et répondre aux demandes de la FDA.
- Enfin, la FDA peut prendre une décision de refus de l'autorisation (« *order denying approval* »).

➔ « *PMA supplement* », « *annual report* » et *requis post commercialisation*

Par ailleurs, une fois que la PMA est accordée, les modifications apportées au dispositif médical qui sont susceptibles d'impacter la sécurité et/ou l'efficacité du dispositif doivent être approuvées par la FDA. Pour cela, le fabricant doit soumettre un « complément » à l'autorisation de mise sur le marché appelé « *premarket approval supplement* » (« *PMA supplement* »). La procédure est la même que pour l'autorisation initiale et les mêmes informations sont requises. La section CFR 814.39(a) précise que sont soumises à cette obligation, dès lors qu'elles affectent la sécurité et l'efficacité du dispositif, les modifications suivantes : les nouvelles indications, les modifications d'étiquetage, les changements de locaux de fabrication, de traitement ou de conditionnement du dispositif, les modifications dans la procédure de stérilisation, les modifications du conditionnement, les changements dans la performance ou la conception du dispositif, l'extension de la date d'expiration du dispositif.

Il existe de nombreux types de « *PMA supplement* » en fonction de la nature du changement, récapitulé dans le tableau ci-après :

Tableau 6: Les sous types de *PMA supplement*

Sous type de PMA Supplement	Dans quels cas y avoir recours
<u>Panel-Track Supplement</u>	Changement d'indication, de performances et plus généralement lorsqu'il est nécessaire de soumettre de nouvelles données cliniques pour supporter la demande de modification
<u>180-Day Supplement</u>	Modifications impactant la sécurité et/ou l'efficacité du produit mais pour lesquelles les données cliniques fournies lors de la soumission initiale sont toujours applicables et suffisantes pour supporter la demande.
<u>Real time Supplement</u>	Changements mineurs, pour lesquels un dossier allégé suivi d'une discussion conjointe entre industriel et la FDA est suffisante pour statuer
<u>Special PMA Supplement</u>	Modifications de l'étiquetage et du processus de fabrication qui vont dans le sens de l'amélioration de la sécurité du produit.

Certaines modifications peuvent être effectuées sans attendre l'approbation de la FDA (sans passer par un supplément), c'est le cas des modifications qui reflètent des informations récemment acquises et qui renforcent la sécurité du dispositif ou de son utilisation (par exemple, les modifications d'étiquetage ou de notice visant à ajouter ou renforcer une contre-indication, un avertissement ou une information relative à un effet secondaire pour lequel il existe une preuve raisonnable d'une association causale ou les modifications d'étiquetage ou de notice visant à supprimer un contenu trompeur, faux ou insuffisamment documenté). C'est également le cas des modifications pouvant être incluses dans le cadre du rapport annuel.

A l'instar des PSUR (*Periodic Safety Update Report*) pour les médicaments, des rapports annuel sont nécessaires pour maintenir validité de l'agrément. Les rapports incluent les éventuels suppléments et toutes données complémentaires pertinentes non soumises initialement (tel que des études post commercialisation, des données de littérature nouvelles etc...).

4.4.2.4 Procédure *De novo*

→ *Vue d'ensemble* [31]

La procédure De Novo est conçue pour les dispositifs médicaux innovants, pour lesquels les fabricants ne peuvent établir d'équivalence substantielle car aucun prédicat n'est disponible ; et pour lesquels les contrôles généraux et spéciaux sont suffisants pour garantir la sécurité et l'efficacité (donc dispositif de classe I et II). C'est une alternative à la PMA, car par défaut aux États-Unis, les dispositifs médicaux qui n'avaient pas de prédicats identifiables étaient d'office répertoriés dans la classe III.

Avant 2012, la seule et unique manière pour recourir au processus *De Novo* était de déposer un 510k, d'avoir une notification de non équivalence substantielle puis enfin de demander une revue de la classification *via* un *De Novo*. Depuis cette année-là, grâce au *21st Century Cures Act*, il n'est plus nécessaire de déposer un 510(k) à priori. Lorsqu'un dispositif s'y prête, le *De Novo* peut être un premier choix. Afin de savoir si un *De novo* direct est une solution viable il peut être judicieux de faire valider la démarche directement par la FDA (par le biais d'une pré-soumission le plus souvent).

L'objectif annoncé de la FDA est de rendre une décision concernant la soumission d'un *De Novo* dans les 120 jours. Cette dernière est notifiée au requérant par écrit. Une nouvelle catégorie de dispositif est créée dans la foulée et il peut dès lors être vendu sur le territoire américain. Les dispositifs accédant au marché par cette voie pourront être utilisés comme prédicat dans le futur *via* la procédure 510(k).

La procédure *De novo* a donc un double rôle : permettre l'accès au marché et opérer une classification pour une nouvelle catégorie de produit.

➔ **Contenu et objectifs du dossier De novo**

Un dossier de *De novo* répond à 2 problématiques :

- Démontrer que son dispositif est bien éligible (qu'il n'y a bien aucun dispositif équivalent auquel se référer)
- Apporter la preuve que la balance bénéfice risque pour la ou les indications prévues est bien favorable

Pour cela il décrit dans le détail son dispositif et propose la classe qui semble la plus appropriée en présentant clairement son raisonnement ; c'est à dire comment les risques induits par l'usage prévu du dispositif sont réduits et pourquoi les contrôles généraux et/ou spéciaux sont suffisants. Tout cela est bien entendu accompagné de données de performances analytiques et cliniques (quand nécessaire) permettant de justifier la sécurité et l'efficacité du futur produit.

Il est possible que l'agence demande des informations complémentaires par le biais d'AIR (« *Additional Information Request* ») lors de la revue du dossier. A l'image de la procédure 510(k), l'horloge est alors stoppée et un délai de 180 jours est accordé pour apporter les réponses aux questions.

A noter qu'une nomenclature similaire à celle employée pour les 510(k) est adoptée pour répertorier les *De Novo* : DEN XX YYYY avec YY qui correspond à l'année et YYYY correspondant à une incrémentation selon le nombre de soumission : par exemple le 12eme *De novo* soumis en 2018 sera codé DEN180012.

➔ **Décision**

Le *De Novo* est soit accordé (*granted*) ou refusé (*denied*). S'il est accepté, cela résulte en la création d'un nouveau type de dispositif et à l'accès au marché. Comme pour l'ensemble des autres procédures d'accès au marché, un résumé de la décision est rendu disponible sur le site web de la FDA.

4.4.2.5 Les autres procédures 510 (k)

Il existe des alternatives à la procédure traditionnelle de notification 510 (k). Ces dernières ont pour but d'accélérer la décision de l'Agence lorsqu'un certain nombre de critères d'éligibilité sont remplis. Il s'agit respectivement [32]:

→ **Special 510 (k)**

Cette variante de la procédure traditionnelle permet à la FDA de traiter rapidement les dossiers portant sur des modifications apportées par un fabricant à l'un de ses dispositifs déjà autorisé à la vente *via* une procédure 510(k) traditionnelle aux États-Unis (disposant déjà d'un 510(k) number). Pour être éligible, le changement ne doit pas concerner le principe scientifique de fonctionnement du dispositif ni son indication. De plus, il ne doit nécessiter pour son évaluation l'intervention d'un seul expert uniquement. Par exemple, un changement touchant à la fois au logiciel et au matériaux ne pourra être évalué dans le cas d'un 510 (k) Spécial car il nécessitera [à priori] l'intervention de 2 experts. Si un dispositif est éligible à cette procédure, la décision est rendu 30 jours après la soumission. Cela rend cette approche particulièrement intéressante pour les industriels.

Le rationnel derrière cette procédure est que les mesures de maîtrise de la conception (*design control*) sont suffisantes pour contrôler l'implémentation de certaines modifications. C'est pourquoi uniquement une synthèse des données de vérification et validation sont soumises dans le cadre de cette procédure. En signant la déclaration de conformité au design control, le fabricant engage sa responsabilité sur le fait qu'il a bien conduit une analyse de risque ainsi que les études de vérification et validation nécessaire pour valider la mise en place du changement.

→ **Abbreviated 510 (k)**

La dernière variante de la procédure 510 (k) est la procédure abrégée. Cette dernière a été pensée pour faciliter l'accès au marché des dispositifs pour lesquels il existe des standards bien établis et reconnus internationalement ; on entend par là :

- Des guidances FDA dédiées à la catégorie de produits
- Des contrôles spéciaux bien établies pour la catégorie de produit
- Un consensus ou standard international reconnu par la FDA (une norme ISO par exemple) pour l'évaluation des performances d'une catégorie de dispositif

Le contenu de la soumission est axé sur la démonstration et la justification de l'utilisation de ces références afin de garantir la sûreté et l'efficacité du dispositif. Si un standard international a été utilisé, une déclaration de conformité doit être fournie. Il est possible qu'un certificat soit émis par un organisme tiers. A noter que cette alternative au 510(k) reste basée sur la comparaison à un prédicat.

Ces alternatives restent cependant minoritaires par rapport au 510 (k) traditionnel. A titre d'exemple, en septembre 2016, sur un total de 260 décisions d'équivalence substantielle émises par la FDA [26]:

- 47 étaient des Spécial 510 (k), soit 18%
- 8 étaient des 510 (k) Abrégé , soit 3%
- 205 étaient des traditionnel, soit 79%

La voie traditionnelle reste donc largement majoritaire à l'heure actuelle. Ceci est dû au fait qu'en pratique, il est aussi difficile de préparer un 510 (k) Abrégé ou Spécial qui soit suffisamment clair et susceptible d'être accepté avec succès que de soumettre un Traditionnel. Cependant la FDA souhaite que ces alternatives deviennent plus largement utilisées, c'est pourquoi un programme pilote est en cours afin d'étendre les modifications pouvant être approuvés par un 510(k) Spécial.

4.4.2.6 Evolutions récentes et perspectives pour la procédure 510(k)

Le cadre législatif actuel, basé sur le FDC act de 1976, a et va continuer à faire l'objet de mises à jour indispensables dans un proche avenir afin de s'adapter à l'évolution constante du secteur. On retiendra notamment les mesures suivantes [33] :

- L'augmentation du nombre de *guidance document* qui a pour corolaire d'augmenter les attentes en terme de contenu des soumissions. Une autre conséquence est l'augmentation du « volume des soumissions ». Si on raisonne en nombre de pages par dossier, on note une augmentation de 150% du nombre de pages/soumission depuis 2009. Ainsi, en 2017, un dossier 510(k) contenait en moyenne 1185 pages.
- La mise en place d'une politique de "Refus d'acceptation" (*Refuse To Accept policy*) pour améliorer la qualité et surtout la complétude des soumissions. La "Politique de refus d'acceptation" de la FDA garantit que les demandes ne seront pas acceptées aux fins d'examen à moins que 52 éléments spécifiques de la demande ne soient présents et complets. Cela a non seulement permis d'améliorer la qualité générale des soumissions, mais aussi l'efficacité du processus d'examen de la FDA, ce qui permet d'éviter de perdre un temps précieux à examiner des demandes incomplètes. Cette mesure permet d'écarter 30% des soumissions.
- L'amélioration de la qualité de l'évaluation et son homogénéisation : en effet, le temps consacré à l'examen de chaque demande a augmenté en moyenne de 30% au cours de la dernière décennie ; de plus la FDA et a également développé des outils afin de garantir une certaine cohérence entre chaque évaluateur et ainsi homogénéiser les décisions rendues.

- Vers la suppression de l'utilisation de la procédure 510(k) pour les dispositifs de classe III. Jusqu'en 2009, il y avait encore 25 types de dispositifs de classe III qui ont accédé au marché avant les 1976 sur les instruments médicaux et qui étaient encore admissibles au processus 510 (k). La FDA s'est efforcée de remédier à cette situation de deux manières. *Via* d'une part la publication de règles et d'ordonnances finales précises qui exigent le passage par une PMA pour certains de types de dispositifs. Mais aussi par un reclassement de façon appropriée de certains de ces anciens dispositifs dans la classe I ou la classe II. Ces mesures ont porté leurs fruits puisque qu'en 2018, il n'y a eu aucune autorisation de mise en marché d'instruments de classe III par la voie 510 (k).
- Encourager l'utilisation de prédicats plus modernes. Scott Gottlieb, commissaire de la FDA, déclara en Novembre 2018 que [28] "*la façon la plus efficace de promouvoir l'innovation et l'amélioration de la sécurité dans le cadre du programme 510(k) est d'inciter les innovateurs à se fier à des dispositifs prédicats plus modernes ou à des critères de performance objectifs quand ils cherchent à apporter de nouveaux dispositifs aux patients*". C'est pourquoi la FDA prévoit d'éliminer les prédicats plus anciens et envisage également de publier une liste des dispositifs homologués pour les prédicats qui ont plus de 10 ans d'âge. Ce choix est motivé par le fait que, lorsqu'on effectue des essais comparatifs sur de nouveaux dispositifs, il est plus pertinent de se comparer à des dispositifs récemment autorisés à la vente qui auront été développés en tenant compte des standards les plus récents et qui in fine représentent la vision actuelle de la FDA. C'est pourquoi depuis 2012, 1477 dispositifs ont été bannis de l'utilisation comme prédicat.
- Enfin, la FDA prévoit d'établir une voie alternative 510(k) pour les dispositifs dont la technologie est bien comprise ou basée sur des consensus internationaux. Cette alternative, connue sous le nom de « *Safety and Performance Based Pathway* » permettra aux fabricants de démontrer une équivalence substantielle en utilisant des critères objectifs de sécurité et de performance en s'affranchissant de la nécessité pour les fabricants de comparer la sécurité et la performance de leurs nouveaux dispositifs à un prédicat potentiellement dépassé. Le but est de palier aux limites du programme lorsque les seuls prédicats disponibles sont sur le marché depuis longtemps. Cette voie devrait être prochainement ouverte d'ici fin 2019.

Ces mesures traduisent la volonté de la FDA de continuer de mettre à jour et de réformer ses politiques pour suivre le rythme de l'évolution constante de paysage des dispositifs médicaux.

4.4.3 Interagir avec la FDA: Le DICE une alternative en cas de dilemme relativement simple

Le rôle du DICE (*Division of Industry and Consumer Education*) est de répondre aux questions (par téléphone et par email) des industriels et des usagers de dispositifs médicaux. Le DICE développe par ailleurs du matériel éducatif pour le site Web de la FDA afin d'aider l'industrie des dispositifs médicaux à comprendre les règlements et les politiques de la FDA. En cas de questions relativement simples et d'ordre général (non projet spécifique), il peut être intéressant de contacter la FDA par ce biais afin d'obtenir un éclairage rapide sur un point de la réglementation.

4.4.4 Interagir avec la FDA : Le Q submission program

Quelle que soit la stratégie d'enregistrement choisie; la FDA est demandeuse d'interaction précoce (lors des premières phase de développements) avec les industriels ce qui augmente sensiblement le taux d'accès au marché. Ces derniers ont la possibilité d'interagir avec la FDA avant la soumission finale afin d'avoir l'opinion de l'Agence sur toutes questions en rapport avec le développement d'un futur produit. Ce type de rendez-vous est géré par le programme de « *Q submission* ». Les différents types de *Q-Sub* ainsi que la durée d'évaluation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Le Q-sub program en résumé

Type de « Q-Sub »	Réunion	Délais avant retour/rencontre avec l'agence
<i>Pre-Submission</i>	Sur demande	75 – 90 jours
<i>Informational Meeting</i>	Oui	90 jours
<i>Study Risk Determination</i>	Non	NA
<i>Agreement Meeting</i>	Oui	30 jours ou plus globalement une durée définie entre la FDA et le promoteur
<i>Determination Meeting</i>	Oui	Définie entre le promoteur et la FDA au plus tard 30 jours après soumission
<i>Submission Issue Meeting</i>	Oui	21 jours
<i>PMA Day 100 Meeting</i>	Oui	100 jours

Chaque sous type de Q-sub répond à une situation précise. Nous verrons dans les sections suivantes la vocation de chaque sous type de Q-sub.

4.4.4.1 Pre-Submission : Une demande formelle

Le programme de pré soumission à la FDA est construit de manière à offrir aux sponsors et fabricants la possibilité d'obtenir un avis de l'agence sur le design des études et performances attendues pour un DM en phase de développement avant le dépôt d'un dossier d'enregistrement. Il peut s'avérer particulièrement utile pour les dispositifs innovants mais aussi de manière plus générale afin de lever tous doutes concernant le contenu d'une soumission (niveau de preuves, design d'études, indications, etc..)

Bien que cette étape ne soit pas obligatoire, la FDA encourage fortement les industriels à une collaboration précoce de manière à être dans les meilleures conditions au moment de la soumission du dossier. Un *Pre-Sub* est composé à minima d'une lettre de motivation expliquant les raisons de la demande, une description complète du dispositif médical (incluant une proposition d'indication) accompagnée de tous les éléments jugés pertinents pour que l'agence ait les moyens de répondre aux questions.

Il est recommandé de ne pas formuler plus de 4 à 5 questions spécifiques par *pre sub*. Il est donc primordial de choisir avec attention les sujets à aborder. Le demandeur se doit également de spécifier la forme d'interaction souhaitée pour répondre à ses questions (réunion physique, vidéo-conférence, retour écrit...).

Le retour de l'Agence se fait *via* un premier document écrit envoyé avant la date de l'éventuel rendez-vous. Suite à la réception de ce document, si le demandeur estime que toutes les réponses ont été apportées, il a la possibilité de mettre fin au processus (si par exemple une réunion physique avait été demandée à l'origine). Si la réunion a bien lieu ; un compte rendu qui récapitule les conseils et prises de position de la FDA sera rédigé et servira de référence pour les futures correspondances avec l'Agence. L'avis de l'Agence est considéré valable pour un an bien que non juridiquement contraignant.

4.4.4.2 Informational meeting

Le but principal de ce type de réunion est le partage d'informations, dans le sens industriel/promoteur vers la FDA. Lors d'un *informational meeting*, on ne reçoit pas de réponses de la FDA sur des questions précises, bien qu'une discussion et des avis puissent émerger si le contexte le permet.

Les *informational meetings* sont appropriés afin d'informer l'Agence du développement d'un produit innovant qui implique des dépôts futurs ou d'un programme global à l'échelle d'une entreprise.

4.4.4.3 Submission Issue Requests (SIRs)

Le but de ce type de réunion est de parvenir à une clarification/accord rapide entre le fabricant et la FDA lorsque des problèmes ou des informations supplémentaires sont nécessaires au cours de l'évaluation d'un dossier de demande de mise sur le marché. C'est un moyen pour les fabricants d'éclaircir les attentes de l'Agence sur les informations à fournir pour compléter une demande en cours.

4.4.4.4 PMA day 100 meeting

En lien direct avec la procédure de *pre market approval*, le temps consacré à cette réunion formelle a pour vocation de donner un aperçu au fabricant sur l'avancée de l'évaluation du dossier ; Y sont évoqués :

- Le planning général et l'avancé de la revue,
- Les éventuels problèmes,
- Les compléments d'informations à fournir,
- Les éventuels requis post commercialisation.

Ce rendez-vous est une échéance importante de la procédure d'évaluation.

4.4.5 Evaluation des 510 (k) par un organisme tiers : le third party review program

Dans le cadre de la procédure 510(k) et pour certaines catégories de dispositifs éligibles, un organisme tiers (*thrid party*) est habilité à évaluer le contenu d'un dossier 510(k). Au terme de cette évaluation,

une recommandation d'avis quant à la suite à donner à la demande est fournie à l'Agence. Initié en 1996, le but de ce programme est de permettre à la FDA de concentrer ses ressources sur les dispositifs les plus complexes. Ce programme s'adresse donc en priorité aux dispositifs, à la technologie bien connue et/ou présentant peu de risques. On peut faire un parallèle entre les *third party* américains et les ON en Europe ; certains ont d'ailleurs les 2 casquettes (c'est par exemple le cas de la filiale sud-américaine du TUV).

Le processus se déroule selon les étapes suivantes :

- Etape 1 : Le requérant soumet son dossier à l'organisme tiers évaluateur,
- Etape 2 : Vérification que le dossier est bien éligible au programme ; une personne est alors désignée comme chargé du projet, l'évaluation du dossier peut commencer.
- Etape 3 : l'organisme transmet une recommandation documentée à la FDA, fruit de l'évaluation du dossier.
- Etape 4 : La FDA revoit la proposition, prend la décision finale et informe l'organisme évaluateur,
- Etape 5 : Enfin, ce dernier transmet la décision au requérant.

A noter que ce programme est entièrement volontaire pour les industriels (même si le dispositif est éligible il n'y a pas d'obligation à passer par ce programme). Les tarifs demandés varient en fonction de l'organisme tiers choisi.

4.4.5.1 Éligibilité d'un dispositif au programme

Le risque présenté par le dispositif reste le facteur clé pour déterminer son éligibilité au programme d'évaluation par un tiers. D'une manière générale les dispositifs de classe III ne sont pas éligibles. D'autres paramètres sont pris en compte, comme la technologie employée (par exemple si elle est bien connue et documentée), si le dispositif nécessite des compétences croisées pour son évaluation et donc l'intervention de plusieurs experts.

4.4.5.2 Accréditation

Afin d'être accrédité par la FDA, une organisation souhaitant intervenir dans le cadre du *third party program* doit démontrer qu'elle possède les compétences techniques et une maîtrise suffisante du

processus d'évaluation. L'accréditation doit être renouvelée tous les 3 ans et repose initialement sur un dossier de candidature très complet. De plus, des audits de ces organismes tiers sont conduits de manière régulière par l'Agence elle-même. A tout moment l'accréditation peut être suspendue. En sus, l'accréditation est d'une manière générale délivrée pour une catégorie de dispositifs (en fonction de l'expertise dont dispose l'organisme) : en effet il est rare qu'un organisme dispose de la diversité de compétences nécessaires pour évaluer tous les types de dispositif. La liste des organismes accrédités et leurs champs de compétences est disponible sur le site de la FDA.

4.4.6 La procédure CLIA : une particularité américaine pour les DMDIV

Aux Etats Unis comme en France, les laboratoires d'analyses médicales ont pour obligation d'être certifiés par un organisme tiers. Selon l'expertise des techniciens, les laboratoires sont habilités à réaliser des tests plus ou moins complexes. La détermination de la complexité des tests se fait *via* un processus dédié : La catégorisation CLIA.

La complexité des tests est régulée aux USA par un ensemble de texte regroupé sous le nom de CLIA (« *Clinical Laboratory Improvement Amendments* »). D'une manière courante, on entend par le terme CLIA, le processus de classification qui aboutit à l'attribution d'un score de complexité à un DMDIV. Cette classification a lieu une fois que le produit a obtenu les autorisations nécessaires pour pouvoir accéder au marché américain. C'est en quelque sorte l'ultime étape réglementaire avant la commercialisation.

La FDA classe les tests de diagnostic en 3 catégories selon leur complexité - du moins complexe au plus complexe : tests exemptés de CLIA, tests de complexité moyenne et tests de complexité élevée. C'est en tout 7 critères qui sont pris en compte et évalués *via* une étude en profondeur de la notice et de toutes les instructions fournies par le fabricant pour réaliser le test :

- La connaissance scientifique et technique nécessaire afin de pouvoir réaliser le test avec succès,
- La formation et l'expérience nécessaire (si par exemple une formation dédiée est requise préalablement à l'exécution du test).
- Un critère sur les réactifs et la préparation des matériaux qui prend en considération leurs stabilités et fiabilités ; mais aussi les éventuelles manipulations, précautions ou conditions de stockage particulières.

- Les caractéristiques des étapes opérationnelles (degré d'automatisation et contrôles nécessaires en cours de test).
- Le matériel d'étalonnage, de contrôle de la qualité et d'essais d'aptitude en évaluant notamment leur stabilités et disponibilités respectives.
- Le dépannage du système de test et la maintenance de l'équipement : selon si le dépannage du système d'essai est automatique ou autocorrectif, ou clairement décrit ou nécessite un jugement minimal. Le fait que l'entretien de l'équipement soit assuré ou non par le fabricant et sa fréquence est aussi pris en compte.
- Les qualités d'interprétation et de jugement nécessaires pour effectuer les processus pré analytiques, analytiques, post-analytiques et la résolution des problèmes courants.

Un score de 1, 2 ou 3 est attribué à chaque item. Une note de 1 indiquant le niveau de complexité le plus bas et une note de 3 indique le niveau le plus élevé. Le total des 7 scores est ensuite calculé pour donner la note finale. Si le total est inférieur ou égal à 12, le test se voit attribuer un score de complexité moyenne ou modérée ; si au contraire le total est supérieur, le test est considéré à haute complexité. Par défaut, si un industriel ne se soumet pas à cette procédure, son test est automatiquement catégorisé à complexité élevé. Le résultat de la catégorisation est transmis au requérant par la FDA et par la suite rendu public sur une base donnée dédiée gérée par l'Agence et accessible *via* son site web. C'est un paramètre à ne pas sous-estimer pour les industriels car il peut restreindre les candidats à l'utilisation de leurs tests dans le cas où un laboratoire ne disposerait pas des ressources suffisantes pour réaliser des tests de haute complexité.

L'exemption est une option pour les tests qui présentent un risque négligeable de résultat erroné ou pour les tests qui ne posent aucun risque déraisonnable de préjudice pour le patient si les instructions sont mal appliquées. Ce n'est pas une catégorie à part entière qui résulte du processus de classification, il est nécessaire que le fabricant fasse une demande d'exemption à l'Agence.

Le fait qu'un test soit exempté peut permettre par exemple une utilisation à plus grande échelle du test par les professionnels de santé en dehors des sites d'analyses biologiques classiques, y compris dans les cabinets médicaux, les services d'urgences, les centres de soins, les pharmacies ou d'autres établissements de santé.

5 Réflexion et mise en perspective des systèmes régulateurs américain et européen

Comparer le système européen et américain n'est pas chose aisée. Nous axerons notre comparaison et réflexions autour de 3 critères : l'architecture des systèmes régulateurs, les procédures d'accès au marché, les requis post commercialisation.

5.1 Architecture des systèmes régulateurs

D'un côté le système américain, centralisé qui repose sur la FDA ; cette dernière est conçue comme une gigantesque organisation publique de protection des personnes proposant une réponse globale aux problèmes posés par la commercialisation des produits de santé. C'est la seule et unique porte d'entrée sur le marché américain pour les DM au sens large. Elle est subventionnée à 80% par le gouvernement américain, les 20% restant provenant des frais de soumissions.

Le système européen s'est quant à lui construit dans le but de fédérer des systèmes et des législations différentes. C'est un système totalement décentralisé. Les autorités sanitaires de chaque pays ne sont impliquées que de loin dans les autorisations de commercialisation. A la place, le système Européen exerce son autorité *via* des ON (quand la classe du dispositif l'impose) qui sont des organismes de service privés dans une relation contractuelle avec les industriels. Ils interviennent pour certifier un DM en délivrant le marquage CE qui garantit la conformité du dispositif envers les directives qui lui sont applicables ; c'est un gage de conformité, en aucun cas un label qualité. Finalement les DMDIV sont structurellement régulés de la même manière que n'importe quel autre produit vendu sur le territoire européen.

5.2 Accès au marché

Le processus qui permet aux DMDIV d'accéder au marché européen et américain partage un socle commun : La classification des dispositifs selon le risque qu'ils présentent. Bien que stricto sensu non identique, c'est elle qui dicte le processus d'évaluation. Dans les 2 cas, les dispositifs les moins à risque (Classe 1) ne sont pas évalués par les autorités régulatrices : elles sont dites *class 1 exempt* aux USA et en auto certification en Europe. A l'image de la procédure 510(k) et de son système de prédicat, il est aussi possible en Europe de se baser sur les données cliniques d'un dispositif semblable pour en appliquer les conclusions à son propre dispositif.

Une différence majeure entre les 2 systèmes est le niveau et la qualité des données à apporter. Aux Etats Unis, les dispositifs doivent démontrer à la fois leur sécurité mais aussi leur efficacité. En Europe, ces derniers doivent démontrer qu'ils sont conformes aux exigences essentielles des directives (et bientôt règlements) applicables *via* des données de performances et ; finalement peu de véritable données cliniques permettant d'attester de leur véritable efficacité. Ces données de performances prennent dans la grande majorité des cas la forme de test de laboratoire. Enfin, il n'est pas crucial pour le fabricant de démontrer que son dispositif apporte une véritable plus-value par rapport aux dispositifs sur le marché. Rappelons aussi qu'aux Etats Unis, le principe de renouvellement n'existe pas : une fois qu'une licence est accordée, elle l'est pour une durée indéterminée. En Europe, les ON délivrent des certificats de conformité valables pour une durée de 5 ans au maximum. C'est pourquoi des audits de renouvellement de la certification sont nécessaires. Ces audits ont pour objectif de confirmer le maintien de la conformité et de l'efficacité du système de management de la qualité dans son ensemble ainsi que sa mise en œuvre en permanence sur le périmètre de certification.

5.3 Requis post commercialisation et reports des événements indésirables

Sur ce point, le système européen et le système américain font face à des défis similaires.

Outre atlantique, malgré les divers mécanismes de collecte de données de surveillance post-commercialisation, comme les systèmes MedWatch et MedSun, la déclaration des événements indésirables demeure faible. Bien que la loi oblige les fabricants à déclarer les décès ou les événements indésirables graves, ils ne sont pas tenus de le faire s'ils décident que les événements ne sont pas imputables au DM. Plusieurs facteurs contribuent à la sous-déclaration : d'une part le caractère volontaire des déclarations (en tous cas lorsqu'elle provient de patients ou d'un professionnel de santé), la crainte d'un litige, les difficultés à établir un lien de causalité direct entre les événements et un DM mais également le fait que les patients et les fournisseurs de soins ne comprennent pas leur obligation de déclarer. De plus, les cliniciens peuvent ne pas disposer du temps ou du soutien nécessaire pour recueillir et présenter les données de façon systématique.

En Europe, les fabricants sont tenus de signaler les événements indésirables aux autorités compétentes, qui sont responsables de leurs inclusions dans l'Eudamed ; Avant les nouveaux règlements, aucun mécanisme n'était disponible pour permettre aux prestataires de soins et aux patients de signaler les événements indésirables. La faiblesse et l'opacité de la base Eudamed étaient

telles que l'échange d'informations était uniquement permis entre les autorités compétentes nationales et la Commission européenne

Conclusion

Les systèmes régulateurs de l'accès au marché des DMDIV aux Etats-Unis et en Europe concourent aux mêmes buts principaux :

- A la fois favoriser l'accès au marché des dispositifs médicaux innovants
- Garantir la sécurité des usagers finaux : les patients

Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de procéder à une solide évaluation avant la mise sur le marché et de faire preuve de vigilance après cette dernière. Les États-Unis et l'Europe ont récemment introduit ou sont en train d'introduire des réformes qui vont dans ce sens. Ces initiatives tentent de palier à 2 systèmes perfectibles qui demeurent très différents dans leurs approches régulatrices.

Le système américain avec une seule et unique autorité centrale permet de prime abord une plus grande homogénéité dans l'application de la loi, mais aussi une flexibilité moindre et un coût financier accru lors des phases finales de développement d'un produit. La critique principale étant que la rigidité du système entrave l'accès à l'innovation pour les patients sans pour autant améliorer la sécurité des patients de façon importante. En effet, un DM arrive sur le marché américain en moyenne 3 ans après sa mise sur le marché en Europe [34].

Le système européen apparaît quant à lui plus flexible et globalement moins contraignant ; ce qui sur le papier favorise l'accès au marché pour les dispositifs innovants. Ce système est aussi plus disparate dans son application puisqu'elle est, de par sa structure, exercée par des organismes différents. Rappelons également que peu importe l'organisme certificateur, une fois le marquage CE accordé, le dispositif est libre d'être commercialisé dans l'ensemble de l'UE. On pourra également reprocher aux ON leur statut même et la relation commerciale qui les lie aux industriels.

Le nouveau règlement cherche à combler les faiblesses existantes en proposant une certaine centralisation des données relatives aux dispositifs commercialisés en Europe *via* les nouvelles fonctionnalités de la base EUDAMED. D'autre part, en renforçant l'intervention des ON (75% des dispositifs devront dorénavant obtenir le marquage *via* un ON contre moins de 30% auparavant), la commission cherche clairement à limiter au minimum l'auto déclaration et les abus potentiels qui y sont rattachés. Le niveau de preuves cliniques à fournir se trouve par ailleurs grandement augmenté tout comme les informations post commercialisation à fournir.

La FDA *via* une série de mesures récentes (incitation à l'utilisation des procédures 510(k) alternatives, programme d'évaluation des dossiers par des organismes tiers) tente de fluidifier et d'accélérer l'accès

au marché pour les dispositifs bien connus et à faible risques. Par ailleurs, en reconnaissant depuis mars 2019 la norme ISO 13485 comme référentiel pour le système qualité des fabricants, la FDA confirme sa volonté de s'aligner sur les standards internationaux.

L'équilibre reste compliqué à trouver pour les régulateurs ; à l'heure actuelle, ni les Etats Unis ni l'Europe n'a réussi à mettre sur pied le système idéal. Par ailleurs, aucune étude sérieuse n'a jusqu'alors été conduite pour démontrer la supériorité de l'un ou l'autre des systèmes. En Europe, l'impact des réformes en cours sur le délais d'accès au marché pour les dispositifs innovants reste difficile à prévoir. Une seule chose reste certaine, la pression réglementaire sur les industriels s'accroît et cette tendance n'est pas prête de s'inverser.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,

David Balayssac

Sources

- [1] « Le Livre Blanc du SIDIV - 2017 », *calameo.com*, 15-juin-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002096819f284fabd3094?authid=ZF7EtFBgyx4C>. [Consulté le: 15-juin-2019].
- [2] « GMDN History - GMDN Agency », 07-juill-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gmdnagency.org/About/History>. [Consulté le: 07-juill-2019].
- [3] LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, *Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE*. 2017.
- [4] LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, *Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission*. 2017.
- [5] « Cybersécurité : de nouvelles exigences pour les fabricants de DM connectés – DeviceMed.fr », 07-juill-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/cybersecurite-de-nouvelles-exigences-pour-les-fabricants-de-dm-connectes/14807>. [Consulté le: 07-juill-2019].
- [6] « Les logiciels de DMDIV dans le règlement 2017/746 | LNE, Laboratoire national de métrologie et d'essais », 07-juill-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lne.fr/fr/lettres-information/medical-sante/logiciels-dmdiv-reglement>. [Consulté le: 07-juill-2019].
- [7] « Cybersecurity for Diagnostic Devices », *Invetech*, 07-juill-2019.
- [8] « In Vitro Diagnostics Market Size, Share | ivd Industry Report, 2018-2025 », 07-juill-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.alliedmarketresearch.com/ivd-in-vitro-diagnostics-market>. [Consulté le: 07-juill-2019].
- [9] R. and Markets, « Global In-Vitro Diagnostics/IVD Market Report 2019: Market is Expected to Grow at a CAGR of 5.7% from 2018 to Reach \$87.21 Billion », 07-juill-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-in-vitro-diagnosticsivd-market-report-2019-market-is-expected-to-grow-at-a-cagr-of-5-7-from-2018-to-reach-87-21-billion-300795006.html>. [Consulté le: 07-juill-2019].
- [10] EvaluateMedtech, « World Preview 2018, Outlook to 2024 ». sept-2018.
- [11] C. Morel *et al.*, *Overview of the diagnostics market*. European Observatory on Health Systems and Policies, 2016.

- [12] Medtech Europe, « The European Medical Technology Industry – in figures 2019 ». 2019.
- [13] SIDIV, « Le marché des Laboratoires en 2015 », nov. 2016.
- [14] R. and M. Ltd, « France In-Vitro Diagnostics (IVD) Market by Segments, Types (Laboratory Reagents, Instruments), & Companies », 07-juill-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.researchandmarkets.com/reports/4772881/france-in-vitro-diagnostics-ivd-market-by>. [Consulté le: 07-juill-2019].
- [15] Ministère des solidarités et de la santé, « Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) ».
- [16] « DMDIV - Déclaration - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », 07-juill-2019. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DMDIV-Declaration/\(offset\)/9](https://www.anism.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DMDIV-Declaration/(offset)/9). [Consulté le: 07-juill-2019].
- [17] O. S. A. MATRIX, « EU IVDR Regulatory Changes: Overview of Requirements in 2017/746 », *Oriel STAT A MATRIX Blog*, 21-févr-2019.
- [18] *Décision de la Commission du 19 avril 2010 relative à la banque de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed)*. 2010.
- [19] EUROPEAN COMMISSION, Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs, Consumer, Environmental and Health Technologies, et Health Technology and Cosmetics, « Draft Functional specifications for the European Database on Medical Devices (Eudamed) - First release (High(1)) to be audited ». 28-févr-2019.
- [20] « Démonstration des preuves cliniques des DMDIV | LNE, Laboratoire national de métrologie et d'essais », 07-juill-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lne.fr/fr/lettres-information/medical-sante/demonstration-preuves-cliniques-dmdiv>. [Consulté le: 07-juill-2019].
- [21] C. for D. and R. Health, « A History of Medical Device Regulation & Oversight in the United States », *FDA*, mars 2019.
- [22] « What Is Least Burdensome Approach | FDA Regulatory Consulting Services », 07-juill-2019.
- [23] O. of the Commissioner, « The History of FDA's Fight for Consumer Protection and Public Health », *FDA*, 25-juin-2019. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/about-fda/history-fdas-fight-consumer-protection-and-public-health>. [Consulté le: 07-juill-2019].
- [24] C. for D. and R. Health, « Classify Your Medical Device », *FDA*, 02-sept-2019. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/classify-your-medical-device>. [Consulté le: 07-juill-2019].

- [25]IMDRF UDI Working Group, « UDI Guidance Unique Device Identification (UDI) of Medical Devices ». 09-déc-2013.
- [26]FDA, « Global Unique Device Identification Database (GUDID): Data Submission Compliance Date of September 24, 2015 ». 14-août-2015.
- [27]« US agent role FDA ». FDA.
- [28]C. for D. and R. Health, « How to Find and Effectively Use Predicate Devices », *FDA*, avr. 2019.
- [29]C. for D. and R. Health, « Premarket Approval (PMA) », *FDA*, 16-mai-2019. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/premarket-approval-pma>. [Consulté le: 07-juill-2019].
- [30]FDA, « Food and Drug Administration, Acceptance and Filing Reviews for Premarket Approval Applications (PMAs) - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff », . déc-2012.
- [31]FDA, « De Novo Classification Process (Evaluation of Automatic Class III Designation) Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff ». 30-oct-2017.
- [32]« Abbreviated 510k or Traditional 510k, which should you choose? - Medical Device Academy Medical Device Academy », 07-juill-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://medicaldeviceacademy.com/abbreviated-510k/>. [Consulté le: 07-juill-2019].
- [33]« FDA Has Taken Steps to Strengthen The 510(k) Program ». FDA, nov-2018.
- [34]D. B. Kramer, S. Xu, et A. S. Kesselheim, « How Does Medical Device Regulation Perform in the United States and the European Union? A Systematic Review », *PLoS Med*, vol. 9, n° 7, juill. 2012.

Résumé:

Cette thèse a pour objectif principale de faire un état des lieux de la réglementation des Dispositifs Médicaux de Diagnostics In Vitro (DMDIV) en Europe et aux Etats-Unis.

Dans une première partie à vocation introductive, le secteur des DMDIV est présenté dans globalité, avec notamment les grandes tendances du marché mondial, les enjeux actuels et les mutations du secteur.

La partie suivante, consacrée à la réglementation européenne, tire dans un premier temps le bilan de la réglementation actuelle (directive 98/79/CE) afin d'introduire les nouveautés apportées par le nouveau règlement européen en matière de DMDIV (règlement 2017/746). A la suite de cette présentation, les 2 textes sont mis en perspective et une analyse de cette nouvelle réglementation est proposée.

Le cadre réglementaire américain est ensuite présenté en détail avec notamment les grandes procédures d'accès au marché, la classification et plus généralement les spécificités réglementaires étatsunienne en matière de DMDIV.

Pour finir, les systèmes règlementaires Européen et Américain sont confrontés. Cette comparaison est axée autour de 3 grands points (architecture des systèmes régulateurs, accès au marché et requis post commercialisation).

Mots clés :

- Dispositifs Médicaux de Diagnostics In Vitro
- Directive 98/79/CE
- FDA
- Approche comparative
- Règlement 2017/746
- Accès au marché